

Université de Montréal

Étude exploratoire de l'influence modulatrice du système nerveux autonome
sur l'interprétation de la douleur

par
Jean-François Baylard

Programme de sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences
en sciences biomédicales

Avril 2007

© Jean-François Baylard, 2007



W

H

U88

2007

V-143

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Étude exploratoire de l'influence modulatrice du système nerveux autonome sur
l'interprétation de la douleur

présenté par :

Jean-François Baylard ©

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

[Redacted Name]

président-rapporteur

... [Redacted Name]

directeur de recherche

..... [Redacted Name]

membre du jury

.....
membre du jury

RÉSUMÉ

Plusieurs études ont documenté que les individus hypertensifs sont moins sensibles à la douleur. Il a aussi été démontré que l'augmentation expérimentale de la pression sanguine entraîne une réduction de la perception de la douleur, et qu'inversement, un contrôle de l'hypertension réduit l'hypoalgésie. L'explication évoquée désigne l'activation du baroréflexe, qui entretient des relations neuroanatomiques rapprochées avec plusieurs structures impliquées dans la modulation de l'influx nociceptif du tronc cérébral et promeut des effets inhibiteurs sur cet influx. Le lien neurophysiologique et la nature de ces relations ne sont pas entièrement compris. Des évidences indiquent que l'hypoalgésie est reliée à l'activation du système nerveux parasympathique; l'atténuation de la perception de la douleur est associée à l'augmentation du tonus vagal. La variabilité du rythme cardiaque est un marqueur du niveau de tonus vagal couramment utilisé. Les expérimentations, réalisées avec des volontaires sains (n=28), visaient à déterminer si un tonus vagal élevé au repos prédit une plus grande tolérance à des stimulations thermiques douloureuses et des évaluations subjectives de douleur phasiques réduites (intensité et désagrément de la douleur). Des analyses corrélationnelles et de régression ont été effectuées pour tester la relation entre la perception de la douleur et les variables cardio-respiratoires, en portant une attention particulière aux indices du tonus vagal. Les résultats n'indiquent pas d'effet significatif des indices de tonus vagal sur les mesures de sensibilité à la douleur. Ces résultats suggèrent que l'influence du tonus vagal sur la sensibilité à la douleur n'est pas confirmée chez des sujets normotensifs. Des explications possibles et les limites de la présente étude sont discutées.

Mots clés

Modulation de la douleur, intensité de la douleur, désagrément, système nerveux autonome, tonus vagal.

SUMMARY

Several studies have repeatedly documented that hypertensive individual are less sensitive to pain. It is also confirmed that experimental increases in blood pressure induces a reduction in pain perception, and conversely, that the efficacious control of clinical hypertension reduces the hypoalgesia. The explanation evoked is related to the activation of the baroreceptor reflex, which has close neuroanatomical relations with numerous structures involved in the modulation of the nociceptive influx in the brain stem, and thereby promote inhibitory effects on pain-related processes. The neurophysiologic links and nature of those relations is not completely understood. Some evidence indicates that the hypoalgesia relates to the activation of the parasympathetic nervous system with decreasing pain perception associated with increase vagal tone. The heart rate variability is a commonly used marker of vagal tone level. Experiments were conducted in healthy volunteers (n=28) to determine if a higher basal vagal tone at rest predicts a highest heat pain tolerance and the subjective evaluations of phasic heat pain (pain intensity and unpleasantness). Correlational and regression analyses were used to test the relation between pain perception and cardio-respiratory variables, with a particular emphasis on vagal tone indices. The results indicated no significant effect of vagal tone indices on pain sensitivity measures. Those results suggest that the influence of vagal tone on pain sensitivity is not confirmed in normotensive subjects. Possible explanations and limits of the present studies are discussed.

Key words

Pain modulation, pain intensity, unpleasantness, autonomic nervous system, vagal tone.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|------------|
| Résumé..... | i |
| Mots-clés..... | i |
| Summary..... | ii |
| Key words..... | ii |
| Table des matières..... | iii |
| Liste des figures..... | vii |
| Liste des tableaux..... | iii |
| Liste des abréviations..... | xii |
| Remerciements..... | xiv |
| 1 Introduction..... | 1 |
| 1.1 L'activité autonome comme fenêtre d'observation de la douleur..... | 4 |
| 1.2 Les données psychophysiologiques..... | 5 |
| 1.3 Le prélèvement et l'analyse des signaux physiologiques..... | 6 |
| 1.4 Les mesures de sensibilité à la douleur..... | 7 |
| 2 Contexte théorique..... | 7 |
| 2.1 La douleur..... | 7 |
| 2.1.1 Perception de la douleur; l'étape finale et produit de la nociception..... | 8 |
| 2.1.2 Les dimensions de la douleur..... | 11 |
| 2.1.4 La dimension sensori-discriminative de la douleur..... | 13 |
| 2.1.5 La dimension motivo-affective de la douleur..... | 13 |
| 2.1.6 Concrétisation neurophysiologique des dimensions de la douleur..... | 16 |
| 2.1.7 La ségrégation des dimensions de la douleur..... | 17 |
| 2.2 Les mesures de la douleur..... | 17 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.2.1 | Caractère dualiste de la douleur et sa mesure..... | 17 |
| 2.2.2 | Les mesures subjectives de la douleur..... | 18 |
| 2.2.3 | L'évaluation de l'expérience perceptive douloureuse..... | 19 |
| 2.2.4 | Les instruments de mesure de la douleur : échelles de douleur..... | 21 |
| 2.2.5 | Interprétation de la douleur en étude de laboratoire..... | 23 |
| 2.2.6 | Les mesures des réponses physiologiques de douleur expérimentale..... | 24 |
| 2.2.7 | Propriétés des méthodes de stimulation..... | 25 |
| 2.3 | Neurophysiologie de la douleur..... | 26 |
| 2.3.1 | Les bases anatomiques de la douleur : les trajets de la nociception à la douleur..... | 27 |
| 2.3.2 | Les bases anatomiques de la douleur et les structures autonomiques impliquées..... | 27 |
| 2.3.3 | Les «voies sensorielles», «voies affectives» et voies autonomiques..... | 28 |
| 2.3.4 | Corrélat psychophysiologiques des facteurs cognitifs de la douleur..... | 30 |
| 2.3.5 | Interdépendances et interactions entre les circuits autonomes et antinociceptifs..... | 32 |
| 2.3.6 | Intégration corticale des réponses autonomes et nociceptives..... | 35 |
| 2.4 | Le système nerveux autonome..... | 36 |
| 2.4.1 | Le système nerveux autonome : description / fonctions..... | 36 |
| 2.4.2 | Principe de régulation des fonctions physiologiques..... | 37 |
| 2.4.3 | Description des composantes du SNA..... | 37 |
| 2.4.4 | L'implication système nerveux autonome dans l'expérience de la douleur | 40 |
| 2.4.5 | Composition et caractère des structures nerveuses impliquées dans le SNA: La contiguïté physiologique du système nerveux autonome et du processus nociceptif explique la convergence de l'activité autonome et de la douleur | 41 |
| 2.4.6 | Régulation cardiorespiratoire..... | 44 |
| 2.5 | Liens physiologiques du SNA et du système nociceptif..... | 45 |
| 2.5.1 | Convergence des influx douloureux vers le réseau central autonome..... | 45 |
| 2.5.2 | Conséquences fonctionnelles de l'intrication du SNA et des processus nociceptifs : l'activation de réponses autonomes en réaction à douleur..... | 46 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.5.3 | L'intervention du système nerveux autonome dans l'expérience de la douleur..... | 48 |
| 2.5.4 | L'exemple d'intégration de la douleur par le SNA cardiovasculaire..... | 49 |
| 2.5.5 | Vers l'observation «objective» de la douleur via le SNA..... | 51 |
| 2.6 | Physiologie cardiaque: témoin privilégié de la régulation autonome..... | 52 |
| 2.6.1 | Le rythme cardiaque intrinsèque..... | 53 |
| 2.6.2 | Innervation du cœur..... | 54 |
| 2.6.3 | Modulation centrale du rythme cardiaque..... | 56 |
| 2.6.4 | Le baroréflexe principal mécanisme de modulation du rythme cardiaque..... | 58 |
| 2.6.5 | Balance sympathique / parasympathique cardiaque..... | 60 |
| 2.6.6 | Influences psychophysiologiques sur les tonus autonomiques modulant la fonction cardiaque..... | 61 |
| 2.6.7 | Modulation cardiaque nerveuse d'adaptation rapide (à court terme)..... | 62 |
| 2.6.8 | Manifestations du tonus autonome déterminées par le baroréflexe: variabilité du rythme cardiaque en fonction de la pression..... | 62 |
| 2.6.9 | Neurophysiologie du baroréflexe..... | 66 |
| 2.7 | Le rôle du baroréflexe..... | 67 |
| 2.7.1 | L'intérêt clinique et expérimental du baroréflexe..... | 67 |
| 2.7.2 | La variabilité du rythme cardiaque (VRC) exprime le tonus vagal..... | 69 |
| 2.7.3 | Une propriété marginale de l'activation du baroréflexe: l'antinociception..... | 71 |
| 2.7.4 | La relation énigmatique entre l'activité cardiovasculaire et la sensibilité à la douleur.... | 72 |
| 2.7.5 | Le mécanisme d'hypoalgésie..... | 75 |
| 2.7.6 | Effets de la manipulation du baroréflexe sur le SNC..... | 79 |
| 2.7.7 | La contribution sympathique de la modulation de la douleur..... | 82 |
| 2.7.8 | La filière vagale de modulation de la douleur..... | 84 |
| 2.8 | La respiration..... | 86 |
| 2.8.1 | L'aspect cardio-vagal du rythme respiratoire..... | 89 |
| 2.8.2 | Respiration et nociception..... | 93 |

| | |
|---|------------|
| 2.9 Les mesures du tonus autonome..... | 94 |
| 2.9.1 L'intérêt de la variabilité du rythme cardiaque (VRC)..... | 94 |
| 2.9.2 L'observation des variations autonomes par la méthode de l'analyse des variations du rythme cardiaque..... | 96 |
| 2.9.3 La mesure des rythmes cardiaques cachés..... | 98 |
| 2.9.4 Significance et interprétation des signaux transformés..... | 98 |
| 2.9.5 Définition de la VRC..... | 100 |
| 2.9.6 Mesure relative de la balance sympathique / parasympathique..... | 101 |
| 2.9.7 Variations de la variabilité du rythme cardiaque..... | 102 |
| 2.9.8 L'analyse spectrale de l'ECG discriminative des intensités autonomes..... | 103 |
| 2.9.9 Principe et but de l'analyse spectrale du signal de l'intervalle R-R..... | 103 |
| 3 Exemple appliqué d'analyse du spectre des énergies..... | 105 |
| 3.1 Les corrélats physiologiques des composantes spectrales: significations des valeurs exprimées en fréquences..... | 107 |
| 3.1.1 Traitement de l'information provenant des signaux physiologiques..... | 110 |
| 3.1.2 Un index quantitatif cardiaque du SNA : balance sympathique-vagale..... | 111 |
| 3.1.3 Limites de l'interprétation des fréquences caractéristiques comme marqueurs des tonus autonomiques..... | 111 |
| 3.1.4 Utilisation de témoignages de douleur et l'application d'un modèle psychophysiologique..... | 112 |
| 3.1.5 Utilisation des changements du rythme cardiaque comme corrélat autonome d'une réponse à la douleur..... | 113 |
| 4 HYPOTHÈSES..... | 114 |
| 5 MÉTHODOLOGIE..... | 114 |
| 5.1 Sujets..... | 114 |

| | |
|---|----------------|
| 5.2 Préparation expérimentale..... | 115 |
| 5.3 Enregistrement des niveaux de base physiologiques et traitement des signaux physiologiques..... | 116 |
| 5.4 Stimulateur thermique..... | 116 |
| 5.5 Paradigmes de stimulation..... | 117 |
| 5.6 Échelles subjectives de douleur..... | 118 |
| 5.7 Stratégie d'analyse des données : Recherche de convergence entre des variables physiologiques et psychologiques..... | 119 |
| 6 Dénomination et description des variables..... | 120 |
| 6.1 Variables physiologiques..... | 120 |
| 6.2 Variables de la douleur..... | 121 |
| 7 RÉSULTATS..... | 124 |
| 7.1 Préambule des démarches statistiques appliquées..... | 124 |
| 7.2 Distribution des données..... | 124 |
| 7.2.1 Élagage des variables physiologiques..... | 125 |
| 7.2.2 Corrélations entre les variables de la douleur..... | 126 |
| 7.3 Corrélations entre les variables physiologiques et les variables psychologiques...130 | |
| 7.4 Les analyses de régression comme outils discriminatifs de variables..... | 132 |
| 7.4.1 Résultats des modèles de régression..... | 132 |
| 7.5 Analyses finales : régressions par imposition de variables physiologiques..... | 134 |
| 7.5.1 Analyse principale..... | 134 |
| 7.5.2 Analyses secondaires..... | 135 |
| 8 DISCUSSION..... | 137 |
| 8.1 De multiples variables en présence..... | 139 |
| 8.2 Le lien reliant tonus vagal et sensibilité à la douleur..... | 140 |
| 8.3 Un aspect ambigu de la VRC ?..... | 142 |
| 8.4 Quelques limites de cette étude..... | 143 |

| | |
|---|------------|
| 8.4.1 Étude interindividuelle..... | 143 |
| 8.4.2 La part de la respiration..... | 143 |
| 9 Conclusion..... | 145 |
| RÉFÉRENCES..... | 146 |
| Annexe A : Instructions aux sujets | |
| Annexe B : Échelles d'évaluation | |

LISTE DE FIGURES

| | |
|---|-----|
| Figure 2.1 : Schéma des principaux mécanismes de contrôle des fluctuations périodiques du rythme cardiaque..... | 99 |
| Figure 2.2 : Exemple de conversion de l'ECG en tachogramme R-R..... | 100 |
| Figure 3.1 : Exemple de tracé des intervalles R-R enregistrés de L'ECG..... | 105 |
| Figure 3.2 : Exemple de spectrogramme (fréquences / temps) extrait tracé des intervalles R-R..... | 106 |
| Figure 3.3 : Exemple de représentation graphique de données spectrales..... | 107 |
| Figure 3.4 : Illustration des principaux oscillateurs biologiques influençant la variabilité du rythme cardiaque..... | 110 |
| Figure 7.1 : Graphiques illustrant la distribution des sujets pour la mesure des variables cardiaques dans les domaines temporel et fréquentiel..... | 124 |
| Figure 7.2 : Graphiques illustrant la distribution des sujets pour la mesure de la variable respiration moyenne..... | 126 |
| Figure 7.3 : illustration graphique des corrélations entre intensité et désagrément..... | 127 |
| Figure 7.4. Tolérance au bras et à la jambe; graphique illustrant un effet de plafonnement de la distribution des valeurs..... | 130 |

LISTE DE TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 2.1 : Propriétés des mécanorécepteurs associés à la régulation cardiaque..... | 71 |
| Tableau 6.1 : Tableau des variables physiologiques..... | 121 |
| Tableau 6.2 : Tableau des variables de la douleur..... | 122 |
| Tableau 7.1 : Tableau des résultats de modèles de régression appliqués aux variables principales cardiaques spectrales..... | 135 |
| Tableau 7.2 : Tableau des résultats de modèles de régression appliqués aux variables cardiaques spectrales et temporelles..... | 136 |

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

ASR : Arythmie sinusale respiratoire

CCA : Cortex cingulaire antérieur

CI : Cortex insulaire

ECG : Électrocardiogramme

EEG : Électroencéphalogramme

EVS : Effet Vagal-Sympathique; ratio exprimant une balance sympathique / parasympathique

HRV : Heart rate variability

IASP : International Association for the Study of Pain

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IASP: International Association for the study of pain

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MPQ : McGill Pain Questionnaire

MDvc : Niveau du noyau dorso-médian thalamique

NA : Noyau ambigu

NDV : Noyau dorsal du nerf vague

Nœud SA : Nœud sinuso-auriculaire

Nœud AV : Nœud auriculo-ventriculaire

NPB : Noyaux parabrachiaux

NTS : Noyaux du tractus solitaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TEP : Tomographie par émission de positron

S1 : Aire (ou cortex) somatosensoriel primaire

S2 : Aire (ou cortex) somatosensoriel secondaire

SBR : Sensibilité du baroréflexe

SGPA : Substance grise périaqueducatale

SNA : Système nerveux autonome

SNC : Système nerveux central

SRD : Subnucleus Reticularis Dorsalis

VAS : Visual analogue scale

VMpo : Noyau thalamique ventromédian

VPI : Noyau ventro-postéro-inférieur du thalamus

VRC : Variabilité du rythme cardiaque

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier mon directeur, Pierre Rainville, qui m'a appuyé constamment tout au long de mes démarches hésitantes à chacune des étapes de ce travail, qui m'a orienté dans l'acquisition des connaissances, puis dans la structure d'élaboration de ce mémoire. Je tiens à souligner sa patience très précieuse, la qualité de son écoute, et son enthousiasme pour la recherche, particulièrement pour son enseignement.

1 INTRODUCTION

L'essentiel des intérêts de la psychologie concerne l'étude de comportements relevant de la conscience, où la conscience est à la fois domaine d'étude et site d'intervention. L'étude de la perception, c'est-à-dire de la faculté de saisir par les sens ou l'esprit pour produire une représentation consciente y est fondamentale. Par ailleurs, une quête classique adjacente de la psychologie s'oriente vers la connaissance de la nature de l'inconscient; au sens strict, de ce qui est hors du champ perceptif et hors du contrôle de la conscience, mais qui peut influencer sur la conscience. En essence, le système nerveux autonome (SNA) semble représenter une entité subconsciente, dont l'action est généralement hors du champ perceptif, qui fonctionne librement, sans que la conscience ne semble devoir intervenir, dans les tâches de maintien de l'homéostasie de l'organisme. Une spécialité de la psychologie, la neuropsychologie, s'intéresse au fonctionnement des substrats anatomo-physiologiques qui subordonnent le comportement. Ce domaine connaît des développements fulgurants, en contiguïté à l'évolution actuelle d'avancées technologiques qui permettent maintenant d'observer virtuellement, de manière non-invasive, les structures cérébrales à l'œuvre pendant la «production» d'une perception. L'exemple le plus pointu est sans doute celui de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, qui permet de traduire le comportement en images neuro-anatomiques dynamiques, imageant l'activité des composantes neurales qui participent à sa manifestation. Une perception peut être «objectivée» en quantifiant le degré variable d'activation décelé à même les composantes neurales de divers niveaux lors de la manifestation du phénomène. Cette «pénétration» du comportement surpasse le concept usuel d'un ensemble de réactions observées de l'extérieur et corroborées du témoignage d'un individu en y rajoutant un regard nouveau sur des mouvements d'activité neurophysiologique entre les sites anatomiques qui élaborent et concrétisent le comportement. Une perception peut être «disséquée» et identifiée en fonction d'échanges entre des régions encéphaliques spécialisées. Cela permet la mesure de fonctions d'encodage perceptif; en quelque sorte de «matérialiser» le comportement (Moulton et al. 2005). Cette méthode permettrait aussi d'observer un comportement inconscient dont on ne peut espérer de témoignage, tels que ceux sous la gouverne du SNA, c'est-à-dire d'identifier l'activation de structures supérieures qui engendrent ou interagissent sur des ajustements à priori réflexes des fonctions de l'organisme. D'autres techniques d'observation du SNA sont aussi disponibles. L'évolution des connaissances perfectionne aussi l'interprétation de signaux biologiques conventionnels bien connus, qui sont dorénavant scrutés avec une nouvelle perspective. Il en est ainsi du tracé d'électrocardiographie

qui exprime la conductance du courant électrique dans le cœur. Recueilli depuis plus d'un siècle pour identifier les comportements cardiaques et investiguer les phénomènes anormaux pathologiques, l'interprétation du signal s'est enrichie d'une nouvelle valeur qui influence profondément l'étude du fonctionnement du SNA. La signification de la «variabilité du rythme cardiaque» exprimée sur un électrocardiogramme est identifiée comme étant un indice fiable de manifestations du système nerveux autonome (Task Force, 1996). Dans le cadre de notre recherche, nous utilisons un raffinement de l'analyse de signaux biologiques procurés par l'électrocardiogramme pour pénétrer davantage le comportement du SNA et nous permettre d'étudier la relation entre des réactions physiologiques autonomiques et du témoignage de ce qui est consciemment perçu d'un évènement douloureux.

Classiquement défini par l'entremise de mécanismes réflexes complexes, le système nerveux autonome (SNA) est souvent décrit tel un complexe «dispositif d'intendance», responsable des fonctions biologiques du corps en déchargeant la conscience, émancipée, du fardeau d'administrer constamment ces fonctions. Aussi, peut-on être confondu et étonné devant les performances d'un yogi qui contrôle en toute conscience des fonctions physiologiques communément hors contrôle, telle que la fréquence cardiaque. Ce qui indique que la conscience peut, par apprentissage, avoir accès aux mécanismes gérant des processus de régulation physiologique autrement silencieux et inaperçus. Dans cet esprit, l'activité du SNA semble s'illustrer en une dimension cachée de l'activité neurale, guère accessible à la conscience, en arrière plan des processus lucides. Cependant, le SNA participe à la conscience, par le biais des émotions et, particulièrement, des réactions à la douleur, qui nécessitent une adaptation rapide.

L'émotion, la douleur ou le stress engendrent diverses variations du fonctionnement autonome, en vue d'une adaptation. Mais ces mécanismes peuvent être excessifs. Des réactions autonomiques sont parfois délétères, et potentiellement mortelles, ce qui excède très largement de fonctions homéostatiques, soulignant plutôt un aspect paradoxal contre-adaptatif du SNA, et encore mal compris. Ils procèdent vraisemblablement d'échanges neurophysiologiques inadéquatement dosés ou modulés. Nous savons par ailleurs que la réaction à des stimuli nociceptifs mobilise plusieurs régions qui œuvrent au contrôle autonome. Il apparaît que ces systèmes sont joutés; l'un influençant l'autre. Notamment, il existe certaines connexions anatomiques entre le SNA impliqué dans la régulation cardiorespiratoire et certaines structures du tronc cérébral qui vont faire en sorte que la régulation autonome peut influencer les mécanismes de régulation nociceptive. La neurophysiologie révèle le rôle de mêmes structures

qui agissent généralement dans la régulation autonome et réagissent auxiliairement dans la régulation de la douleur. La régulation du SNA et régulation de la douleur ne procède pas de deux systèmes indépendants : le SNA dans sa régulation va avoir des influences sur le système de modulation de la douleur, et le réseau de contrôle de la douleur est intimement lié au réseau impliqué dans la régulation des fonctions autonomiques. Par exemple, un changement dans la pression sanguine sera régulé par le réseau autonome qui va réagir en fonction de ce changement, et cette réaction sera aussi accompagnée de communications avec le réseau de transmission de la douleur, en affectant les mécanismes de modulation de la douleur; soit à la hausse soit à la baisse. Des évidences démontrent que ces deux systèmes; l'un qui s'occupe de la régulation autonome et l'autre qui s'occupe de la régulation des inputs de la douleur sont en étroite communication.

Plusieurs études ont proposé un lien entre les mécanismes de contrôle de la pression sanguine et la douleur. Pour exemplifier cette hypothèse corrélationnelle, évoquons que les individus affectés d'hypertension artérielle présentent un tonus autonome altéré et une perception réduite de la douleur. Les sujets hypertensifs, hommes ou femmes, rapportent de manière significative moins de douleur aux stimulations nociceptives thermiques, mécaniques, électrocutanées que les sujets normotensifs (Zamir et Shuber, 1980; Ghione et al., 1985; Ghione et al. 1988; Rosa & Ghione, 1990; Sheps et al. 1992; Rosa et al., 1994; Guasti et al., 1995a,b, 1996; Ghione, 1996; et autres, dans Sheffield et al. 2000; France et Suchowiecki, 2001). Ces études concluent que les individus hypertensifs sont hypoalgésiques. Plus généralement, des individus présentant une tension systolique légèrement élevée mais contenue dans les limites normales rapportent aussi une réponse diminuée de douleur à une grande variété de stimuli douloureux (al'Absi et al., 1996; Bragdon et al., 1997; Bruehl et al., 1992; Ditto et al., 1998; Elbert et al., 1988; Fillingim et Maixner, 1996; Ghione et al., 1988; Guasti et al., 1995; McCubbin et Bruehl, 1994; Page et France, 1997; Rau et al., 1994; Rosa et Ghione 1990; Schobel et al., 1996, 1998; dans France et Suchowiecki, 2001). Des évidences considérables indiquent que la tension sanguine au repos est inversement associée à la sensibilité à la douleur (Randich et Maixner, 1984; Zamir et Maixner, 1986; Maixner, 1991; dans Fillingim et al. 1998; Edwards et al., 2003). Ces données qui dévoilent un effet analgésique de l'hypertension artérielle supposent une interaction entre les systèmes de régulation cardiovasculaire et celui de la modulation de la nociception, puisqu'un changement au niveau de la régulation cardiaque entraîne un changement dans la perception de la douleur. Une explication avancée réfère à l'action réflexe des barorécepteurs sur l'activation des mécanismes inhibiteurs de douleur. Selon cette hypothèse, une augmentation du réflexe se traduit par une

augmentation du tonus vagal représentant l'activité du système parasympathique, et, parallèlement, par une réduction de la perception de la douleur. Une interaction entre le contrôle vagal et la douleur a été démontrée; la stimulation directe du nerf vague module les perceptions thermiques douloureuses (Ness et al., 2000). L'hypoalgésie des individus hypertendus s'expliquerait par l'activation du réseau neurologique activé par les barorécepteurs, qui affecte celui de la nociception. Notre étude est appuyée sur la conclusion que les individus hypertendus sont hypoalgésiques. Nous nous intéressons à l'effet du changement au niveau de la régulation cardiaque sur la perception de la douleur; soit plus spécifiquement, à l'effet du tonus vagal sur la douleur. La régulation de la pression sanguine relève directement du mécanisme du baroréflexe du SNA, responsable du débit cardiaque contenant les paramètres de la pression. Ce mécanisme est déterminé par l'activation parasympathique stimulée par les variations de pression, et s'exprime par un tonus vagal augmenté. Cela semble distinctement indiquer qu'une majoration du tonus vagal peut s'accompagner d'une réduction de sensibilité à la douleur. Notre étude s'intéresse à cette possibilité.

1.1 L'activité autonome comme fenêtre d'observation de la douleur et vice versa

L'étude de la douleur procure un accès aux mécanismes autonomiques pour définir leur portée et la direction de leur relation avec la douleur. Elle offre l'opportunité d'approfondir le sens de la relation entre la perception de la douleur résultant de la nociception et l'influence autonome qui module la nociception, pour finalement produire la perception de la douleur. Un stimulus nociceptif à la base de la douleur stimule plusieurs zones neuroanatomiques-fonctionnelles. Plusieurs zones cérébrales impliquées dans la régulation autonome sont aussi activées par la nociception (Augustine, 1985, 1996; Craig 1996a, b; Craig et al. 2000, dans Hofbauer et al. 2001); la régulation autonome et l'élaboration de la perception de la douleur partagent des origines communes (Benarroch, 2001, 2006). Le caractère dualiste de la douleur suppose le recrutement de plusieurs structures du système nerveux, dont des structures fonctionnelles du système nerveux autonome (Fernandez et Turk, 1992; Melzack et Casey 1968; Price et al. 1987; dans Hofbauer et al. 2001; Tousignant et Marchand, 2005; Tousignant et al. 2005; Benarroch, 2001, 2006). Il existe des interactions extensives entre les systèmes nociceptif et autonome. Les structures cérébrales qui reçoivent l'influx nociceptif initient à la fois les réponses autonomes, antinociceptives et comportementales à ce stimulus. (Benarroch, 1993; Saper, 2002, dans Benarroch, 2006). Plus la douleur est intense, plus l'activation autonome sera vigoureuse (Hofbauer et al. 2001). Nous

désirons évaluer la possibilité d'un sens inverse à cette relation; où une activité autonome spontanée élevée se traduirait par une sensibilité amoindrie à la douleur.

Le sujet de ma recherche s'intéresse à une influence modulatrice découlant de l'activité du système nerveux autonome sur la perception de la douleur. Il s'agit plus précisément d'évaluer le lien entre la perception de douleur et du tonus vagal de base, inféré de l'activité cardiaque.

L'extrapolation des observations sur la relation entre l'activation du baroréflexe et l'hypoalgésie suggère qu'un tonus vagal plus élevé témoigne d'une plus grande activité de cette relation et devrait s'accompagner d'une sensibilité moins grande à la douleur chez des sujets normaux. Mon mémoire vise à réviser la littérature sur ce thème, puis à analyser des données physiologiques pour tester l'hypothèse d'une relation fonctionnelle entre la régulation parasympathique et la douleur. Il est indispensable de disposer d'un marqueur sensible de l'activité autonome qui prévaut lors d'une stimulation douloureuse pour établir une comparaison avec la perception qui en résulte. Ce marqueur pourrait avoir une valeur prédictive pour identifier des déterminants d'adaptabilité à diverses situations en fonction d'un tonus autonome donné exprimé dans ces situations. Inversement; un tonus autonome donné pourrait prédire le degré de sensibilité d'une perception. L'objectif de cette étude est de vérifier la relation entre les caractéristiques mesurées d'un indice autonome de tonus vagal; la variabilité du rythme cardiaque (VRC), et l'évaluation subjective de la perception de la douleur. Il s'agit d'une étude corrélative où nous présumons une relation inverse entre la VRC et l'évaluation subjective d'une perception de douleur. Nous prévoyons une corrélation négative entre le tonus vagal et la perception de la douleur. Un individu aillant un tonus vagal de base plus élevé devrait rapporter moins de douleur à des stimulations nociceptives équivalentes dans un test d'évaluation subjective de douleur thermique.

1.2 Les données psychophysiologiques

Une banque de données physiologiques volumineuse, constituée au cours de différents projets réalisés à l'Université de l'Iowa et à l'Université de Montréal, est disponible pour analyse et interprétation, sans nécessiter le recrutement de nouveaux sujets humains. Des mesures des niveaux de base d'activation physiologique ont été recueillies, puis, lors d'une situation d'activation physiologique par des stimulations thermiques brèves administrées à l'aide d'une thermode de contact (9cm²) appliquée sur la peau de volontaires. Les mesures physiologiques enregistrées étaient celles de l'ECG et des mouvements respiratoires abdominaux. Ces mesures permettront d'évaluer différents paramètres de l'activité des systèmes sympathique et

parasympathique impliqués dans la régulation cardio-respiratoire (e.g. tonus vagal et arythmie cardiaque respiratoire).

1.3 Le prélèvement et l'analyse des signaux physiologiques

Plusieurs techniques non-invasives peuvent être utilisées pour capter et mesurer l'activité autonome, dont particulièrement à partir d'un échantillon de la fonction cardiaque. Ces techniques dérivées de l'électrocardiographie permettent d'estimer la contribution relative des divisions sympathique et parasympathique du SNA en mesurant les fluctuations de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) qui en témoignent (Task Force, 1996). Un tachogramme peut être extrait de l'ECG en calculant les intervalles successifs entre les ondes R des cycles cardiaques. Ce tachogramme des intervalles interbattement R-R permet de déterminer plusieurs indices statistiques de la VRC, basés sur des mesures du domaine temporel (écart-type des intervalles R-R d'une période définie d'observation, la moyenne des durées, etc.). Il est aussi possible d'analyser le tachogramme par la méthode de la Transformée de Fourier (FFT) qui dérive des indices de la VRC des bandes de fréquences (domaine fréquentiel) composant le signal des intervalles R-R. Des fréquences du signal peuvent être spécifiquement attribuées à l'activité sympathique ou à l'activité parasympathique, ce qui permet de caractériser la VRC en fonction du tonus autonome exprimé, et de déterminer le tonus prédominant. La régulation dynamique du tonus vagal est rapide et peut être indexée par plusieurs variables chronométriques sensibles aux changements à hautes fréquences dans l'intervalle R-R. La régulation du tonus sympathique est plus lente. La différence dans la dynamique des systèmes sympathique et parasympathique indique que les changements rapides de rythme cardiaque sont typiquement déterminés par l'activité parasympathique alors que les changements plus lents peuvent résulter de l'activité combinée des deux systèmes ou de l'activité sympathique. L'activité respiratoire affecte aussi les intervalles R-R. La respiration augmente la pression intra-abdominale durant l'inspiration, ce qui active le baroréflexe et produit une augmentation rapide du rythme cardiaque déterminée par des mécanismes vagues. L'arythmie respiratoire sinusale (ARS) qui en résulte est caractérisée par l'amplitude des changements dans le rythme cardiaque durant chaque cycle respiratoire et contribue aux composantes de hautes fréquences de la VRC; ces variations étant rapides. Il est possible d'extraire des observations de variation du rythme cardiaque plusieurs mesures dépendantes qui reflètent trois composantes de la régulation autonome : (1) une composante sympathique, (2) une composante parasympathique couplée à la respiration (ARS) réactive au

baroréflexe et (3) une composante parasympathique indépendante de la respiration et reflétant l'influence du tonus vagal (Rainville et al., 2006).

1.4 Les mesures de sensibilité à la douleur

La sensibilité à la douleur a été évaluée dans une tâche de tolérance (stimulation d'intensité croissante) et une tâche d'évaluation de stimuli douloureux d'intensité variable. Ces évaluations ont été effectuées à l'aide d'échelles permettant aux sujets de coter la perception ressentie à des stimulations thermiques. Ces évaluations perceptives sont ensuite mises en correspondance avec un marqueur de l'activation physiologique du SNA provenant d'un électrocardiogramme, au niveau de base, et lors des tests de stimulations douloureuses.

2 CONTEXTE THÉORIQUE

2.1 La douleur

La douleur est un phénomène à la fois universel et totalement intime. Chaque être humain a fait l'expérience de la douleur. Pour autant, il est souvent difficile de décrire le ressenti du phénomène douloureux et d'en donner une définition précise. Les dictionnaires définissent la douleur comme *une sensation pénible, désagréable, ressentie dans une partie du corps, ou encore, comme un sentiment ou une émotion pénible, ou une souffrance morale* (Dictionnaires; Larousse, 2004; Robert, 2000). Par ailleurs, les évidences scientifiques indiquent plutôt que c'est une expérience perceptive partageant tout cela. Une définition lexicologique en ces termes exclusifs suggère une expérience bien délimitée, alors qu'elle s'avère plutôt diffuse, et où l'on pourrait remplacer les conjonctions «ou» par «et...», associant une sensation désagréable avec un sentiment et une émotion pénible.

La douleur joue un rôle protecteur de l'organisme en avertissant de l'apparition d'un danger quelconque et qui détermine une réaction musculaire conséquente permettant de le soustraire aux stimuli nociceptifs. L'expérience mobilise maintes structures du système nerveux depuis le site d'atteinte irrité jusqu'à son aboutissement en une perception d'alerte aversive. Longtemps considérée comme un signal d'alarme visant à la protection de l'individu, la douleur a d'abord une fonction d'alerte : avertir le sujet qu'un stimulus nocif, dit "nociceptif", menace son intégrité physique. Le terme nociceptif regroupe l'ensemble des mécanismes de défense mis en jeu pour sauvegarder cette intégrité. Sa perception est liée à la prise de conscience d'une agression interne

ou externe menaçant l'intégrité de l'organisme. La douleur donne lieu à des états comportementaux qui permettent à la personne consciente de réagir à des menaces nocives. Elle motive et incite l'organisme à une activité visant à faire cesser la douleur aussi rapidement que possible (Guirimand, 2005).

2.1.2 Perception de la douleur; l'étape finale et produit de la nociception

Avant même de produire une perception de douleur, le traitement d'un signal nociceptif provient de différents filtres, facilitateurs ou inhibiteurs, répartis dans le système nerveux. La façon dont le système nerveux encode et module les stimuli sensoriels est fonction de facteurs biologiques et environnementaux. La biologie intervient par des facteurs de prédétermination génétique. Le sexe est un important déterminant dans la perception de la douleur. Les hormones sexuelles participent au développement du système nerveux, influençant le patron des connexions de régions cérébrales qui régulent les réponses perceptuelles, émotionnelles, autonomiques et sensorielles aux stimuli nociceptifs. Les variations hormonales du cycle menstruel peuvent influencer les propriétés d'encodage des réseaux de transmission et de modulation de douleur (Fillingim et Maixner, 1995; Mogil, 1999; dans Maixner, 2001; Fillingim et al., 2002; Tousignant-Laflamme et Marchand, 2005; Tousignant-Laflamme et al., 2005).

Plus encore; il s'agit d'une expérience personnelle qui engage la totalité du sujet et de son système d'intégration dans lequel préexistent expériences, apprentissages, états attentionnels et émotionnels, circonstances d'apparition. Chacun d'entre nous interprète et exprime la sensation douloureuse à partir de ses expériences passées. Il n'y a pas de frontière nette entre le stimulus et l'intégration qui est faite de cette sensation. Il est donc difficile de faire la part entre la stimulation du corps biologique et la souffrance liée au vécu psychique (Pionchon, 2004; dans Annequin et al., 2004). La douleur est influencée par l'apprentissage culturel, la signification intime de la situation, l'attention, et d'autres variables psychologiques. Un stimulus nocif produit un signal neurologique pénétrant le système nerveux activé qui sert de substrat d'interprétation en fonction des expériences passées, de la culture, de l'anxiété, de l'état de l'humeur. C'est en fonction de ces bases que le cerveau opère le processus qui consiste à participer à la sélection, l'abstraction et la synthèse de l'information sensorielle totale intégrée. La douleur n'est pas simplement l'aboutissement final d'une transmission sensorielle linéaire mais plutôt un processus dynamique d'interactions continues à l'intérieur de systèmes physiologiques ascendant et descendant complexes (Katz et Melzack, 1999). « La douleur est bien plus qu'une sensation et davantage

qu'un simple réflexe. Elle implique directement le cerveau, l'obligeant de ce fait à prendre des décisions... » (Citation de Melzack, 2003).

L'environnement exerce aussi ses pressions sur l'intégration de la douleur. Des études physiologiques et comportementales ont montré que l'apprentissage a un rôle physiologique dans la douleur. La répétition d'une stimulation nocive peut faciliter une potentialisation synaptique; c'est-à-dire faciliter la transmission de l'information nocive. Au niveau cérébral, des influences environnementales peuvent altérer la réponse à une stimulation nocive. De l'intérieur, le cerveau peut aussi générer des douleurs sans objet; en absence d'influx provenant de la périphérie ou de la moelle, comme dans le phénomène des douleurs aux membres fantômes. Des douleurs peuvent être perpétuées par des stimuli environnementaux conditionnés, ou par des attentes de douleur (Gracely et al., 1992; Rainville et al., 1996; Goderre et al., 1992, dans Loeser et Melzack, 1999).

La douleur est une conceptualisation toujours subjective. Chaque individu apprend l'application du mot douleur par ses propres expériences, reliées à des blessures et des maux du jeune âge. La biologie convient que les stimuli qui occasionnent de la douleur sont liés à des dommages tissulaires de l'organisme; aussi, la douleur est une expérience que l'on associe à un dommage, réel ou potentiel. Mais en plus d'être une sensation désagréable affectant une région du corps, la douleur comporte autant une épreuve toujours déplaisante; désagréable et aversive, en en faisant également une expérience émotionnelle (IASP, 2006). La douleur devenue objet d'étude, s'intéresse à l'expérience sensorielle comme à l'expérience émotionnelle rattachée. Elle soulève ultimement la question philosophique récurrente des relations entre le corps et la subjectivité de l'esprit; de ce qui est «physique» et de ce qui est «mental». La définition même de la douleur se dérobe aux intentions objectivantes. Comment sensations et émotions sont-elles associées ? Comment expliquer les douleurs dites psychogènes et l'effet placebo ? La douleur est-elle un état cérébral ou bien un état fonctionnel ? (Fondras, 2005). Le concept de douleur renvoie à deux composantes qui caractérisent l'ensemble de l'expérience douloureuse. La définition de la douleur doit donc inclure plusieurs perspectives.

L'interprétation du phénomène de la douleur peut être exprimée en fonction de chacun de ses aspects physiologiques et psychologiques, mais une définition cohérente de la douleur doit tenir compte de chacune de ses composantes. L'IASP s'est employée à établir une définition consensuelle : L'*International Association for the study of pain*, (IASP), est un organisme liée à l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) et au fondement duquel se trouve une approche

multidisciplinaire. Les professionnels de la santé de plus d'une centaine de pays sont les principaux membres de cette association. La définition générale de la douleur est proposée ainsi :

«La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion». (IASP, Merskey et Bogduk, 1994).

Cette définition évoque deux caractéristiques importantes de la douleur. Premièrement, la douleur est une expérience subjective multidimensionnelle, à la fois sensorielle et émotionnelle.

Deuxièmement, elle accepte la possibilité d'une dissociation complète entre l'intensité de la perception douloureuse et la gravité d'une lésion (Vanhalewyn et Cerexhe, 2004). Cette définition reconnaît que la douleur est un phénomène combiné sensoriel, émotionnel et cognitif, et qu'une pathologie physique n'a pas besoin d'être présente pour qu'un sujet ressente de la douleur (Brown et al., 2006).

La définition de l'IASP reconnaît le caractère éminemment subjectif de la sensation douloureuse. Avec cette définition de l'OMS, le ressenti du sujet est au centre de ce qui est décrit. La douleur est ce que le sujet en dit, même si sa description allie des lésions observables, et des lésions utilisées comme métaphores des sensations et émotions éprouvées. Cette définition évite de lier la douleur au stimulus (Aydede et Güzeldere, 2002). L'activité induite dans le nocicepteur et le réseau nociceptif par un stimulus nocif n'est pas la douleur; celle-ci est l'état psychologique qui en résulte (IASP, 1986). Le mérite de cette définition est qu'il impose la subjectivité de la douleur face à l'objectivité de l'observation, ou du diagnostic médical (Gillioots, 2006). L'histoire du sujet, son appartenance sociale et culturelle, les conditions particulières qui ont généré l'expérience douloureuse, la réponse de l'environnement social ou professionnel sont autant de paramètres qui posent les bases d'une dimension affective à l'expérience douloureuse et qui vont moduler la perception de l'individu. Les valeurs apprises modifient les attitudes face à la douleur. Ainsi, la douleur doit être comprise comme une expérience psychosensorielle insérée dans un environnement social et culturel spécifique.

Plusieurs conséquences pratiques découlent de la conception de la douleur : la douleur est un phénomène pluridimensionnel ; la douleur est une expérience existentielle et individuelle; fatalement subjective (Pionchon, 2004, dans Annequin et al., 2004). Il n'y a pas de marqueur biologique de la douleur. Par conséquent, l'évidence la plus précise de la douleur et de son intensité est basée sur le témoignage du sujet en douleur (Turk et Melzack, 1992; dans Teno et al.,

2003). La plus simple définition de la douleur serait : ce qu'en dit le sujet (son évaluation subjective). Cette caractéristique de la douleur rend sa mesure difficile, et sa mesure est par essence réductrice, imparfaite, voire aléatoire (Pionchon, 2004, dans Annequin et al., 2004). D'où l'intérêt de chercher à mesurer le niveau d'activation de variables physiologiques stimulées par la douleur, qui reflète le plus l'évaluation subjective de l'évènement.

2.1.3 Les dimensions de la douleur

La douleur est ainsi davantage qu'une expérience somatique sensorielle, et son intégralité implique aussi une qualité affective distinctive, liée à l'aspect désagréable de l'évènement. Le sentiment émotionnel désagréable lié à la douleur donne une qualité sensorielle unique à l'expérience perçue dans un contexte de menace de l'intégrité de la personne et est accompagné du désir de terminer, réduire ou d'échapper à sa présence (Price, 2000; Maixner, 2001). La perception de la douleur est la résultante de ces composantes. La nature composite de la douleur donne une caractéristique particulière à la perception de la douleur qui la distingue des autres modalités de perception. La douleur est une sensation somatique accompagnée d'une puissante réaction affective motivationnelle inhérente qui mobilise l'attention et provoque l'émission d'un comportement d'évitement en vue d'échapper à une stimulation nocive ou de minimiser ses effets (Wall, 1979; dans Gracely, 1999). Chacun de ces aspects définissant l'expérience douloureuse peut varier quantitativement et qualitativement, avec une relative indépendance. Cependant, bien que ce ne soit pas toujours le cas, l'aspect désagréable de la douleur est souvent intimement lié à l'intensité de la sensation douloureuse. Les études psychophysiques confirment que la sensation de douleur et l'aspect désagréable de la douleur représentent deux dimensions distinctes de la douleur qui démontrent de façon fiable des relations différentes à l'intensité nociceptive du stimulus, et sont influencées séparément par divers facteurs psychologiques (Price, 2000).

Les connaissances actuelles des bases neurophysiologiques permettent de mieux saisir la complexité du phénomène douloureux. Depuis la stimulation nociceptive jusqu'à la perception de la douleur, l'influx nerveux transitera par une série de mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs qui augmentent ou réduisent le signal nociceptif. Le signal est relayé et distribué à différentes structures dont la contribution des fonctions particulières déterminera les quantités et qualités de la douleur perçue, ce qui se traduit par plus ou moins de douleur. Ces mécanismes de modulation de la douleur se retrouvent à tous les niveaux du système nerveux central (Maixner, 2001). Le cerveau possède des circuits modulateurs dont la fonction principale est de réguler la

perception de la douleur (Basbaum et Jessell, 2000). Tous les sujets ne réagissent pas similairement à une stimulation identique; l'appréciation de l'intensité des stimuli varie beaucoup. Aux extrémités des rapports comparatifs, certains sujets réagissent avec violence à une stimulation légère alors que d'autres supporteront une stimulation intense sans manifester de réaction correspondante. Si la douleur n'est pas perçue également chez les individus, cela est, en partie, lié aux différences de sensibilité des voies nociceptives et aux différences de performance des mécanismes de contrôle de la douleur. De sorte que la douleur peut être la conséquence d'un déséquilibre entre excitation et inhibition, soit par excès de stimulation, soit par défaut des contrôles inhibiteurs (Guirimand et Le Bars, 1996). On peut ainsi schématiser l'action de ces contrôles par l'existence d'un seuil en dessous duquel le message douloureux est interrompu automatiquement et au dessus duquel il échappe à ces contrôles et entraîne la perception d'une douleur (Dambreville, 2000).

Melzack et Casey (1968, dans Marchand, 1998; Melzack et Katz, 1999) ont défini deux axes principaux ou dimensions psychologiques majeures de la douleur : une dimension sensorielle (sensori-discriminative), une dimension affective (motivo-affective). S'ajoute à cela une troisième dimension, cognitive (cognitive-évaluative) qui adapte le produit des deux premières. La dimension cognitive participe à la dimension affective; l'apprentissage influençant l'affectivité, qui influence à son tour l'interprétation de l'aspect désagréable de la douleur. De même, elle peut influencer sur la dimension discriminative où l'évaluation de l'évènement est comparée à l'expérience antérieure et modulée en fonction du contexte (Katz et Melzack, 1999; Aydede et Güzeldere, 2002).

Ces dimensions résultent de l'activation de bases physiologiques différentes induites par une stimulation nociceptive. Melzack et Casey (1968, dans Melzack et Katz, 1999) proposent que ces dimensions distinctes intégrées dans la conceptualisation de l'expérience douloureuse, correspondent à l'activité générée par le traitement de l'information effectué par des systèmes spécialisés d'ordre d'activation différent, de la moelle et du cerveau. La dimension sensori-discriminative est principalement déterminée par un système de conduction rapide du signal nociceptif, du site lésé au cerveau. Par contre, la dimension motivo-affective de la douleur caractérisée par l'affect déplaisant et l'incitation motivationnelle à y réagir est issue d'un trajet différent. De conduction plus lente du signal, et impliquant les structures réticulées et limbiques, l'influx rejoint des structures du néocortex et des centres corticaux supérieurs du système nerveux qui effectuent l'évaluation cognitive du signal, le compare avec ceux de l'expérience antérieure,

et exercent un contrôle sur les systèmes discriminatif et motivationnel. Ces trois catégories d'activité interagissent entre elles pour la production de l'information perceptive de la douleur : intégrant la localisation de la stimulation, son amplitude, les caractéristiques spatio-temporelles des stimuli nociceptifs, la tendance motivationnelle vers une action, et l'information cognitive d'expérience antérieure intégrant des stratégies de réponse conséquentes. Ces trois niveaux d'activité influencent le comportement moteur résultant (Basbaum et Jessel, 2000).

2.1.4 La dimension sensori-discriminative de la douleur

Cette dimension est liée à la capacité d'analyser la nature, la localisation, la durée, l'intensité de la stimulation douloureuse. Elle détermine le seuil de douleur. Une expérience douloureuse implique un aspect sensori-discriminatif référant à la discrimination spatiale (corporelle), temporelle, qui permet de définir l'intensité de la stimulation nociceptive. Elle dépend de voies de transmission nerveuse spécifiques (Bushnell et al., 1984; Dubner, 1989; Dubner et al., 1981; Price et Dubner, 1977; dans Marchand, 1998).

Cette composante de la douleur est relativement stable comparativement à la composante motivo-affective, influencée par l'expérience antérieure. Des études observent que l'évaluation de l'intensité de la douleur est directement proportionnelle à l'intensité de la stimulation nociceptive (Price et al., 1980, 1983; Duncan et al., 1989; Lamotte et al., 1983, dans Marchand, 1998; Mertens, 2002). Cette dimension correspond aux propriétés physiologiques de la voie spinothalamique assurant le transport de l'influx dans la moelle vers le cerveau. Ses neurones qui projettent vers les noyaux thalamiques somatosensoriels qui desservent les régions corticales de représentations somatotopiques précises S1 et S2 ont des afférences rapides avec des champs récepteurs relativement précis. Les propriétés de cette voie permettent la localisation et la perception sensori-discriminatives de la douleur (Willis, 1985; dans Marchand, 2005).

2.1.5 La dimension motivo-affective de la douleur

Une sensation émotionnelle désagréable caractérise la douleur. La valence affective désagréable est l'un des éléments centraux de l'expérience douloureuse. La dimension motivo-affective de la douleur confère à la sensibilité de l'expérience son caractère déplaisant; la douleur comporte une tonalité désagréable, pénible, parfois insupportable. Cette composante de la perception en fait une puissante motivation déterminant le besoin d'échappement urgent à la stimulation. Cette

sensation déplaisante contribue à une expérience émotionnelle qui détermine la façon dont la douleur sera perçue et vécue (Maixner, 2001). Ainsi un sujet «très sensible» à la douleur est un sujet qui «réagit plus intensément» à la douleur, relevant de la prépondérance d'expression de la dimension motivo-affective de la douleur (Marchand, 1998). Cette réponse est liée à des différences comportementales individuelles qui influencent le traitement de l'information nociceptive et son interprétation. La dimension affective de la douleur apparaît essentielle en ce qu'elle appose une signification au message nociceptif, déterminée selon l'impact réel ou potentiel de la stimulation sur l'organisme (Rainville et al., 2002).

L'affect émotif désagréable reflète la contribution neurologique de plusieurs sources impliquées dans la sensation de douleur, l'attention, les réactions autonomiques et les réponses somato-motrices, toutes reliées à la signification de la douleur et du contexte dans lequel elle se manifeste (Damasio, 1994; dans Price, 2000). La dimension affective n'est pas uniquement liée à l'intensité de la stimulation mais aussi à d'autres émotions comme l'anticipation ou la peur (Berkley, 1997; dans Marchand, 2005). Les structures sous-jacentes de cette dimension semblent moins spécifiquement liées à la douleur que celles activées dans la voie sensori-discriminative. La dimension affectivo-motivationnelle dépend de structures physiologiques différentes, mais inter-reliées, recrutées pour la diffusion de l'information nociceptive, et responsables de l'évaluation désagréable de l'évènement, associée à un état émotif aversif. L'information véhiculée par des fibres nociceptives plus lentes rejoignant la moelle emprunte la voie spinoréticulaire située en position plus médiane de la moelle. Elle projette vers les noyaux thalamiques médians, puis des structures du tronc cérébral, pour rejoindre des régions du cortex qui exercent un rôle dominant dans la mémoire et particulièrement les émotions (Willis, 1985; dans Marchand, 2005). La diffusion de l'information douloureuse dans ces régions corticales, notamment préfrontale et limbique, serait en partie responsable de la définition de l'aspect désagréable. Elles seraient davantage liées à l'aspect aversif de la stimulation. Une stimulation de ces structures provoque des comportements d'évitement (Price et Dubner, 1977; Casey, 1971; Casey et Morrow, 1988; dans Marchand, 1998). Deux régions du cortex participent à cette réponse nociceptive affective : le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex insulaire (CI) (Hofbauer et al., 2001; Rainville et al., 2002; Schreckenberger et al., 2005). Ces régions sont des composantes du système limbique qui apparaissent être impliquées dans l'aspect émotif de la douleur. Particulièrement, le cortex cingulaire antérieur est fortement impliqué dans la manifestation affective de l'expérience de la douleur. Parallèlement, il est également impliqué dans des processus cognitifs, dont l'attention, exacerbée en condition de douleur (Davis et al. 1997; Derbyshire et al. 1998; Tölle et al., 1999;

dans Hofbauer et al., 2001). La contribution du CCA est probablement la plus déterminante lorsque l'aspect désagréable est hautement influencé par des facteurs cognitifs associés à la signification de la douleur; indépendamment de l'intensité de la douleur. Le cortex insulaire pour sa part est impliqué dans la régulation autonome, dont celle associée à la réponse de douleur (Dostrovsky et Craig 1996; dans Hofbauer 2001; Basbaum et Jessel, 2000). C'est une structure composante du SNA (Benarroch, 2006) qui reçoit des projections nociceptives directes du noyau thalamique médian et traite l'information provenant de l'état interne du corps (Augustine, 1985, 1996, dans Hofbauer et al., 2001). L'implication du cortex insulaire dans l'aspect émotionnel de la douleur est particulièrement frappante dans «*l'asymbolie à la douleur*» ; un état psychologique résultant d'une lésion au cortex insulaire. L'asymbolie provoque une diminution radicale ou une absence totale des réactions motrices et affectives lors des stimulations nociceptives, cependant que les capacités de discrimination de ces stimuli et les réponses végétatives qui leur sont associées demeurent intactes. Le comportement et le rapport verbal du sujet témoignent du fait que des stimulations franchement douloureuses ont perdu leur caractère désagréable. Cette altération majeure de la dimension émotionnelle de l'expérience douloureuse s'accompagne d'une absence de réaction à la menace (gestuelle, verbale), confirmant le fait que dans ce contexte la douleur ne joue plus son rôle d'indication d'une atteinte de l'intégrité corporelle : le sujet n'a aucune réaction d'évitement (Schilder et Stengel, 1932, dans Danziger, 2006). La douleur a conservé son intensité, mais ne possède plus de valeur motivationnelle. Le sujet ne réalise pas que la stimulation est douloureuse et ne voit pas la nécessité d'y échapper, parce-que la composante affective du stimulus n'est pas incarnée (Hofbauer et al., 2001; Danziger, 2006). La disparition de l'affect douloureux fait perdre à la douleur son rôle protecteur d'avertissement de danger pour l'organisme, et la motivation à s'en soustraire. Ainsi, la dimension affective représente l'incitatif déterminant de la finalité de la douleur.

Dans le contexte conceptuel de notre recherche, le rôle de l'insula est central, puisque impliquée dans l'élaboration des émotions et le traitement affectif de la douleur, elle est autant impliquée dans le contrôle autonome (Benarroch, 2006). L'insula est engagée dans la régulation cardiovasculaire (Verberne et Owens, 1998; Williamson et al., 1997; Oppenheimer et al., 1996, dans Hofbauer et al., 2001; Zhang et al., 1999; Critchley et al., 2000; Craig et al., 2000, dans Rainville, 2002), et des changements de rythme cardiaque provoqués par des stimuli douloureux peuvent être associés à l'activation du cortex insulaire (Hofbauer et al., 2001; Rainville et al., 1997, 1999). Signifiant que des changements de rythme cardiaque peuvent témoigner de l'amplitude de l'affect douloureux et le refléter. L'expérience subjective de désagrément de la

douleur pourrait comprendre des dimensions qui reflètent l'état d'intéroception du corps, associée à l'activité autonome (Rainville, 2002).

Ce sont les bases neurophysiologiques qui font de la douleur une expérience conjuguant plusieurs dimensions sensorielles, et affective déterminante (Rainville et al., 2002). Il importe de souligner que la fonction du système nerveux autonome est largement influencée par l'état émotionnel. Bien en deçà des stimulations d'urgence, l'activité du système sympathique est stimulée en cas de menace potentielle imminente (Cahana et Forster, 2005), donnant en aspect motivationnel à la douleur qui sous-tend le comportement réactif. Cette composante moins stable peut être modulée par des manipulations psychologiques et influencée par des composantes culturelles et environnementales (Gracely, 1979; Price et al., 1980; dans Marchand, 1998; Rainville et al., 2002).

2.1.6 Concrétisation neurophysiologique des dimensions de la douleur

À l'aide d'avancées technologiques, l'étude de la douleur s'est grandement orientée vers l'exploration neurophysiologique de ses substrats. «L'incarnation» des dimensions de la douleur en des structures spécifiques, telle que suggérée par Melzack et Casey (1968), progresse rapidement. Les informations amassées par IRMf révèlent des «patrons de distribution» de l'activité nociceptive dans plusieurs structures et régions encéphaliques qui sont susceptibles de contribuer directement ou indirectement à l'expérience de douleur. La littérature localise des sites impliqués du névraxe et tend à les spécialiser. Ainsi la dimension sensori-discriminative est maintenant fortement associée à la voie spinothalamique, puis au cortex somatosensoriel primaire et secondaire S1, et S2, tandis que la dimension motivo-affective de la douleur s'identifie spatialement à la voie spinoréticulaire puis à l'activation du cortex cingulé antérieur et à celle de l'insula, qui participent aux sensations générales et intéroceptives du corps, mais qui sont également impliqués aux sources du réseau de contrôle autonome. Ce qui fait que l'étude de la douleur définit une spécialisation quelque peu «diffuse» de ces structures, qui interagissent parallèlement sur la régulation autonome comme sur la modulation de la réponse à la douleur. Ce lien entre ces deux fonctions est cependant cohérent puisque la réponse à la douleur comprend la modification des paramètres homéostasiques, comme ailleurs ces paramètres influencent la réponse à la douleur.

2.1.7 La ségrégation physiologique des dimensions de la douleur

Il y a possibilité de dissociation complète entre l'intensité de la perception douloureuse et la gravité d'une lésion, c'est-à-dire une scission entre sa dimension sensorielle et sa dimension affective (Vanhalewyn et Cerexhe, 2004). Les dimensions de la douleur peuvent être dissociées expérimentalement : des études ont permis de manipuler séparément la dimension affective de la dimension sensorielle. Ces expérimentations ont pu modifier la perception émotive de l'aspect désagréable, sans en changer la perception sensorielle provoquée par l'intensité du stimulus expérimental, et vice versa. Ces manipulations se manifestent avec des modifications d'activation correspondantes des structures respectivement impliquées dans ces dimensions (Rainville et al., 1997, 1999; Tölle et al., 1999; Hofbauer et al., 2001), procurant une démonstration directe que le cortex limbique et le cortex somatosensoriel contribuent différemment à l'expérience de douleur. Néanmoins, il n'y aurait pas de ségrégation complète des rôles des structures appartenant spécifiquement à une dimension plutôt qu'à l'autre, mais plutôt une prédominance de leur activité. De sorte que le cortex somatosensoriel S1 pourrait aussi avoir un rôle dans la réponse affective, alors que le cortex cingulaire pourrait participer à l'aspect sensoriel (Hofbauer et al., 2001).

2.2 Les mesures de la douleur

2.2.1 Caractère dualiste de la douleur et sa mesure

La douleur est d'abord une expérience individuelle désagréable essentiellement subjective. Par conséquent, la mesure de la douleur – l'évaluation par qualification et quantification de la perception – reflète autant la complexité de sa nature. Puisque la douleur est intrinsèquement à la fois un phénomène de sensation somatique et un état motivationnel comportemental (Wall, 1979; dans Gracely, 1999), ceci implique que l'estimation quantitative et qualitative de la douleur devra mesurer ces deux dimensions. Telle qu'exposée précédemment, cette expérience sensorielle intime et complexe implique une composante biologique (nociceptive) relevant des bases neurophysiologiques sensori-discriminatives, de même qu'une composante psychologique, motivo-affective (Melzack et Casey, 1968). La dimension affective, émotionnelle, de l'expérience en module sa perception de même que son expression, et cette dimension reflète l'apprentissage, les référents cognitifs, culturels, et sexuels (Marchand et Li, 1993; Feine et al., 1991; Hall et Davies, 1991, dans Marchand, 1998). De surcroît, le rapport même de la douleur relève de facteurs émotionnels plus ou moins distinctement influencés par variables génétiques (Diatchenko

et al., 2005), reliées au sexe, et de déterminants culturels (Campbell et al., 2004), influençant son interprétation et en bout de ligne, son évaluation. Toutes ces composantes sont difficilement dissociables dans l'expérience vécue d'une douleur, et pour autant, dans sa mesure.

L'enregistrement de l'information nociceptive seule n'est pas suffisant pour mesurer la douleur. D'ailleurs, la nociception pourrait provoquer de la douleur sans causer de souffrance ni de comportement de douleur (Marchand, 1998, 2005). D'où la nécessité de mesurer séparément ces dimensions.

2.2.2 Les mesures subjectives de la douleur

Mesurer une perception douloureuse vise à baliser une abstraction, provenant d'une expérience intime, essentiellement subjective et intangible. Cette mesure réfère donc à la conception de la sensibilité à la douleur du sujet mesuré. Il apparaît que certains sujets perçoivent la douleur plus intensément que d'autres. Puisque la douleur est une expérience individuelle subjective, ceci rend cette perception difficile à quantifier et comparer. L'ensemble des mesures obtenues chez plusieurs sujets peut être utilisé pour décrire la sensibilité générale à la douleur, selon un concept de variabilité individuelle. Des jalons obtenus de mesures subjectives permettent de poser des repères comparatifs entre des expériences douloureuses individuelles ; des seuils perceptifs peuvent être comparés. La caractérisation des bases perceptives de la douleur consiste à déterminer les mesures psychophysiques impliquant la détection du seuil de douleur, la détection des capacités discriminatoires (seuil de discrimination) entre des stimulations nociceptives d'intensité différentes, et la détection du seuil de tolérance.

Le **seuil de détection** d'une stimulation consiste en la plus légère stimulation détectable, en deçà de laquelle aucune stimulation n'est perçue. C'est l'intensité minimale à laquelle un sujet peut discriminer la présence d'une stimulation.

Le **seuil de douleur** exprime l'intensité minimale d'une stimulation nécessaire pour produire une sensation douloureuse reconnue comme telle par le sujet. Une intensité inférieure à ce seuil est perceptible mais n'est pas perçue douloureuse (Wolff, 1986; dans Marchand, 1998; Rainville; 2001). Par exemple, dans le cas de stimulations thermiques utilisées dans notre expérimentation, la discrimination du caractère nociceptif d'une stimulation donnée est fonction de l'intensité thermique mesurée indispensable au recrutement et à l'activation physiologique des récepteurs nociceptifs dermiques et des fibres nociceptives de la moelle épinière requises pour produire un

début de réponse de douleur (Price et Browe, 1975; Rollman et Harris, 1987, dans Gracely, 1999). Ce seuil est relativement stable et généralement universel. Plusieurs études sur la douleur indiquent que la valeur des stimuli douloureux fluctue entre des limites très étroites. Par exemple, lorsque l'on utilise une chaleur intense pour produire un stimulus douloureux, presque tous les sujets ressentent une douleur pour des températures au-delà de $\sim 45^\circ$ (le seuil de douleur thermique est situé entre $42,7^\circ\text{C}$ et $45,7^\circ\text{C}$) (Hardy et al., 1959; Hall, 1981; dans Marchand, 1998; Guyton, 1996). Le seuil de douleur semble ainsi être associé à la composante sensori-discriminative de la douleur sur ses bases physiologiques, et s'avère peu sensible aux approches analgésiques.

Le **seuil de tolérance** exprime l'intensité maximale de stimulation pour laquelle un sujet donné veuille qu'elle se termine immédiatement (Wolff, 1986; dans Marchand, 1998; Raiville, 2001), ou, similairement, la durée maximale pour laquelle un stimulus douloureux peut être éprouvé. Il évoque la dimension désagréable de la douleur, à l'extrémité de l'amplitude perceptive. Aussi, ce seuil est davantage associé à la dimension motivo-affective de la douleur qu'à sa dimension sensori-discriminative. Il est d'ailleurs influencé par les manipulations motivationnelles qui agissent sur le registre affectif (Blitz et Dinnerstein, 1968; Chapman et Feather, 1973; Chapman et al., 1985; dans Marchand, 1998). La perception du seuil de tolérance est rapportée variable, sensible aux procédures analgésiques, de même qu'à l'effet placebo, et évolutive avec la répétition de la stimulation, ce qui implique l'influence affective dans la perception de ce seuil (Gracely, 1999).

La détermination expérimentale de ces balises est relativement simple, et les réponses peuvent être exprimées en unités physiques d'intensité du stimulus, ou de durée, réduisant la part de subjectivité des échelles psychologiques (Gracely, 1999).

2.2.3 L'évaluation de l'expérience perceptive douloureuse

Il peut être difficile de mesurer une sensation, comme une perception, puisqu'il s'agit d'un événement subjectif. Le langage utilisé pour communiquer une expérience sensorielle prête à ambiguïté. Le vocabulaire employé pour illustrer le phénomène perceptif est le plus souvent la figuration d'une approximation comparative puisqu'on ne dispose pas de référence externe objective à décrire pour appuyer ce témoignage (Melzack et Katz, 1999). Incidemment, la mesure

d'une perception – du fait de sa nature subjective – s'avère malaisé, comme c'est le cas de toutes mesures psychométriques. Pour palier à cette difficulté, des instruments de mesure fiables et valides ont été développés pour évaluer l'expérience de la douleur.

Puisque dans le cas spécifique de l'expérience douloureuse deux composantes concomitantes et a priori déplaisantes coexistent, sensori-discriminative et motivo-affective, ceci complexifie l'évaluation. On doit pouvoir distinguer chacune d'elle pour les mesurer indépendamment. Or, une expérience douloureuse n'est habituellement pas scindée spontanément dans une analyse séparant sa composante d'intensité de celle de son aspect désagréable. Ce travail cognitif qui n'est pas naturel, n'est pas plus spontané. Des comportements antalgiques de retrait, de surprise, de détresse ou d'agressivité précèdent naturellement l'analyse cognitive des qualités de l'évènement. Ceci peut engendrer une certaine confusion chez les sujets soumis à des stimulations douloureuses expérimentales pour qui la discrimination de l'aspect désagréable de l'intensité de la stimulation peut être confuse. Ainsi, la discrimination des composantes de la douleur requière une forme d'entraînement, avec des instructions spécifiques aux sujets afin de leur permettre de trier de leur perception l'aspect d'intensité séparé de son caractère désagréable. De plus, le langage descriptif de la douleur est souvent limité, et fait usage d'analogies plus ou moins précises, bien que ces mêmes termes soient fréquemment évoqués. Dans cet esprit, des instruments de mesure distinctifs utilisant des "descripteurs"; ou termes descriptifs nominatifs d'une sensation, ont été spécifiquement adaptés pour évaluer isolément chacune des caractéristiques qu'elle comporte. L'exemple du questionnaire de douleur McGill est le plus connu. Développé par Melzack et Torgerson (1971; dans Katz et Melzack, 1999), ce questionnaire basé sur un inventaire de termes évocateurs qui exemplifient la douleur dans un même langage, propose des descripteurs qui permettent de catégoriser la douleur. Ces termes sont organisés en classes qui réfèrent aux caractéristiques de l'expérience douloureuse. Une première classe inclut des qualificatifs qui décrivent les qualités sensorielles de la douleur en des termes communicatifs standardisés: temporel, de localisation spatiale, de pression, thermique. Une seconde classe concerne les qualités affectives de la douleur, en termes de tension, de peur, stress, et de propriétés autonomiques qui font partie de l'expérience de la douleur. Une troisième classe comprend des termes évaluatifs qui décrivent l'intensité générale subjective de l'expérience de douleur. Traduit en plusieurs langues, le questionnaire de la douleur McGill (McGill Pain Questionnaire ; MPQ) s'est avéré par plusieurs études un instrument de mesure discriminatif, valide, fiable, et dont les résultats sont stables.

2.2.4 Les instruments de mesure de la douleur : échelles de douleur

Une autre stratégie d'encodage des évaluations de perceptions douloureuses consiste à utiliser un instrument de mesure sous forme de questionnaire graphique succinct, comportant des bornes descriptives placées en échelles ; par exemples verbaux : «aucune douleur, douleur légère, modérée, sévère») (Jensen et Karoly, 1992; dans Katz et Melsack, 1999). Le sujet lit une courte liste et choisit le qualificatif qui correspond le mieux à son expérience selon son mode de communication. Un pointage est attribué à chaque qualificatif afin de coter numériquement la douleur. Des échelles numériques sont aussi pratiques et d'usage rapide. En ce cas, le sujet déplace un curseur le long d'une règle sur laquelle sont inscrites des valeurs numériques (graduée de 0 à 10), où 0 signifie aucune douleur et 10 indique la pire douleur. Ces échelles mesurent l'intensité de la douleur. Ces deux types d'échelle qui ont été démontrées valides et fidèles, s'appliquent commodément en condition clinique comme en situation expérimentale.

Cette méthode de mesure assume que les sujets peuvent quantifier de manière significative la sensation évoquée sur une échelle psychologique d'amplitude de douleur. Une échelle type consiste en une ligne de 10 centimètres, graduée par des descripteurs distribués sur un continuum d'amplitude entre les bornes d'extrémités : «aucune douleur» et «la douleur la plus intense imaginables» (Joyce et al., 1975; Huskisson, 1983, dans Gracely, 1999). La quantification de catégories de réponses en échelle verbale de qualification (*verbal rating scale*) ajoute une activité cognitive à la tâche qui suit le stimulus. Les incréments de l'échelle requièrent d'adapter l'évaluation d'un stimulus donné à un des «descripteurs» verbaux de douleur, distribués sur l'échelle représentant la transition graduelle d'un continuum en paliers, entre «aucune intensité» et «la plus intense que je puisse imaginer», ou «la plus désagréable que je puisse imaginer», et contraignent les réponses vers ces différentes significations. Les descripteurs verbaux discriminatifs sont échelonnés sur l'échelle selon une gradation sémiologique croissante : «aucune douleur, douleur légèrement intense, modérément intense, fortement intense, extrêmement intense» inscrit au long de l'échelle aident à nommer l'estimation des stimuli pour la coter. Cette méthode permet de minimiser les biais de notation, telle qu'un effort de répartition des réponses pour couvrir l'étendue de l'échelle, et de faciliter la discrimination de différentes dimensions de la douleur (Jensen et Kroly, 1992; dans Gracely, 1999). Les échelles verbales comprenant des mots descriptifs ont été souvent utilisées pour distinguer l'intensité de la douleur de son aspect désagréable (Tursky 1976; Gracely et al., 1978; Luu et al., 1988; Coghill et Gracely, 1996; Hostetter et Gracely, 1997; dans Gracely, 1999). On assume que l'utilisation de

descripteurs verbaux formulés en langage spécifique pour chacune des dimensions facilite la discrimination de ces dimensions. Les résultats de plusieurs études suggèrent que la combinaison d'instructions précises aux sujets et de descripteurs spécifiques du genre «douleur la plus intense imaginable», ou «sensation la plus désagréable imaginable» est suffisante pour orienter la discrimination de l'intensité du caractère désagréable (Price, 1988). De telles échelles s'avèrent très sensibles à l'étendue des stimuli, leur espacement, et leur fréquence (Beck et Shaw 1965; Parducci 1974; dans Gracely, 1999).

Les échelles visuelles analogues (VAS; visual analogue scale) sont l'illustration graphique simple d'un accroissement permettant de situer l'appréciation de l'expérience perceptive. Le sujet y indique l'amplitude de la douleur ressentie par une marque correspondant à sa perception croisant une ligne. Pour être colligée, l'information peut être ensuite traduite en mesures numériques quantifiées selon un gabarit d'interprétation; par exemple en mesurant en centimètres la distance entre la marque indiquée par le sujet par rapport à la borne de moindre intensité. L'appréciation du stimulus est convertie en index numérique de sévérité de la douleur. Les VAS ont été développées pour inclure d'autres domaines mesurables de l'expérience de douleur que la dimension d'intensité sensorielle ; les sujets y cotent l'aspect désagréable entre des bornes indiquant une expérience très tolérable et une expérience extrêmement déplaisante (Price et al., 1986, 1987; dans Katz et Melzack, 1999). Ces échelles s'avèrent sensibles aux interventions qui altèrent l'expérience de douleur ; comme par exemple l'usage d'un analgésique.

Par ailleurs, les études démontrent que les échelles verbales suscitent une capacité discriminative plus précise que des échelles visuelles analogues (Gracely et al., 1978; Gracely, 1979; Duncan et al., 1989; dans Gracely, 1999). Elles sont utilisées avec succès pour l'évaluation de l'intensité sensitive, comme dans la mesure de l'aspect désagréable des sensations de douleur expérimentales (Price, 1988; Price et Harkins, 1992; dans Gracely, 1999). Cette méthode procure un ratio de réponses, où une stimulation est aussi mesurée par rapport à la précédente – certains stimuli étant non douloureux alors que d'autres le sont – de même qu'une relation d'espacement entre les catégories de réponses enregistrées. On assigne ultérieurement les gradations numériques qui traduisent la perception et procurent l'information de façon simple, efficace et peu intrusive pour mesurer la douleur perçue. Ces échelles sont l'instrument de mesure de plusieurs études sur la douleur et sont devenues standards dans les essais cliniques. Leurs validité et fidélité ont été démontrées en recherche et en expériences cliniques (Price et al., 1983; Price, 1988; Yarnitsky et al., 1996; dans Gracely, 1999). Ces instruments d'estimation sont avantageux

par la facilité et la rapidité de leur usage, conceptuellement simples pour le sujet, et procurent un moyen non intrusifs de mesure de la douleur (Jensen et al., 1986; Huskisson 1983; Chapman et al., 1985; dans Melzack et Katz, 1999). Ce type d'échelle est utilisé dans la présente expérimentation.

2.2.5 Interprétation de la douleur en étude de laboratoire

La validité de discrimination entre la composante sensori-discriminative et motivo-affective de la douleur demeure une préoccupation importante dans les recherches sur la douleur. Hors de la conceptualisation, il peut s'avérer laborieux de réaliser une distinction franche entre une douleur ressentie et l'émotion qu'elle suscite en retour. Malgré des méthodes et instruments d'interrogation qui assistent le sujet à établir une telle discrimination entre sa sensation et son interprétation (les échelles spécifiques), une difficulté persiste à établir laquelle influence l'autre. Les questionnements expérimentaux qui surgissent en laboratoire impliquent trois ordres : le sujet peut-il coter différemment les aspects sensoriel et affectif d'une douleur phasique sans devoir requérir à une tâche spécifique qui l'enjoint à établir un échelonnage apparemment distinct entre les composantes de la douleur ? Est-ce que les réponses physiologiques aux stimuli douloureux peuvent prédire l'évaluation de douleur ? Est-ce que ces réponses procèdent davantage du jugement affectif que sensoriel ? À ce sujet, d'après une étude exploratoire qui évaluait ces questions, les sujets ne cotent pas significativement différemment selon qu'ils exprimaient soit un jugement sensoriel, soit un jugement affectif. Parallèlement, les variables psychophysiologiques également enregistrées dans cette étude (incluant le rythme cardiaque brut, le rythme respiratoire, la conductance dermique, la dilatation pupillaire et le potentiel évoqué), reflétaient 44% de la variance des rapports de douleur. Les patterns des variables psychophysiologiques n'ont pas différenciés significativement les conditions de jugement sensoriel de celles de jugements affectifs (Chapman et al., 2001). Ainsi, les correspondances entre les valeurs accordées par témoignages de douleur et des variables psychophysiologiques autonomes usuelles apparaissent parfois relativement faibles.

Toutefois, des développements récents dans l'analyse des mesures physiologiques ont permis de raffiner leur interprétation et d'en augmenter la portée. L'étude de la variabilité du rythme cardiaque décrite plus loin a affiné la signification des signaux enregistrés et s'est avérée un outil puissant de discrimination de l'activité autonome. L'analyse des réponses consiste à isoler des enregistrements les époques provenant des dernières minutes des expérimentations. Cette

stratégie permet d'obvier à un effet d'anticipation des stimulations, car il a été démontré que des sujets exposés pour la première fois à des stimulations nociceptives peuvent produire des réponses physiologiques associées à l'anticipation de ces stimuli. En ce cas, certains sujets peuvent démontrer une augmentation du rythme cardiaque et de la fréquence respiratoire, ou encore, présenter une diminution de la fréquence cardiaque et une augmentation de la fréquence respiratoire (Willer, 1975). Enfin, les échelles verbales validées facilitent la tâche en accentuant la discrimination des composantes de la douleur.

2.2.6 Les mesures des réponses physiologiques de douleur expérimentale

La psychophysique s'emploie à acquérir et mesurer des réponses physiologiques, en relation avec des perceptions d'expériences sensorielles. Ces données sont colligées en fonction de trois applications; (1) déterminer les aspects de la perception de la douleur, (2) comparer l'activité neuronale avec la perception de la douleur pour déterminer le fondement neurophysiologique de la douleur, et finalement (3) traduire ces données en mesures quantitatives pour des fins d'applications cliniques pragmatiques.

De multiples études se sont appliquées à corréler des mesures physiologiques autonomiques avec l'amplitude de stimulations douloureuses. Elles servent à objectiver le rapport verbal témoignant de l'expérience douloureuse par l'obtention de corrélats physiologiques de la douleur subjective. Ces études sont essentiellement conduites par des protocoles de douleurs expérimentales, sur des sujets sains volontaires.

Un des buts classiques des études de stimulations expérimentales vise à évaluer l'efficacité des analgésiques. Ces études consistent succinctement à rendre une image des différents sites cérébraux impliqués dans la perception de la douleur, et dans ses aspects, en vue de définir des moyens d'interventions analgésiques très ciblés qui permettront éventuellement de la contrôler in situ, à sa source. Des études de microneurographie permettent d'identifier les classes des fibres nerveuses afférentes et vérifier les associations entre le type de fibre stimulée et l'activité dans ces fibres et la sensation spécifique rapportée. Les processus supraspinaux ont été plus récemment explorés par tomographie à émission de positron (TEP), et particulièrement, par l'émergence de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Des études exploitent des technologies de tomographie anatomique qui captent la minute de champs magnétiques générés par l'activation physiologique de la fonction cérébrale, selon l'utilisation locale du glucose, de

variations hémodynamiques régionales, ou d'oxygénation de l'hémoglobine, pour la transmettre en images anatomiques tridimensionnelles. Elle ouvre la voie à l'observation directe de l'activité psychophysiologique d'un comportement dans ses structures anatomiques originaires, en suivant ses manifestations neurologiques synchrones, où elles adviennent. Une des contributions remarquables de l'exploration de l'activité neurophysiologique durant l'expérience de douleur concerne certainement la possibilité de distinguer les structures anatomiques impliquées durant un événement douloureux et d'en mesurer le niveau d'activation. Ce qui permet d'observer visuellement le développement et l'évolution de l'activité cérébrale engendrée par une stimulation douloureuse et d'en circonscrire les composantes – sensorielle et affective – selon leurs localisations spatiales respectives, au moment même où elles surviennent et évoluent en fonction des caractéristiques du stimulus. Cette technologie révèle l'activité physiologique de structures cérébrale sous-jacente à une réponse psychologique, à même les sites qui la sous-tendent. Ces études œuvrent à cartographier les réponses de douleur dans l'encéphale. On accède à la conversion d'une expérience subjective en une image de manifestation objective dont les paramètres sont corrélables à l'intensité du stimulus et au rapport verbal du sujet. Cette technologie a démontré que des stimulations thermiques activent plusieurs régions corticales, dont une forte activation du cortex somatosensoriel secondaire et le cortex cingulé antérieur (Gelnar et al., 1994; Jones et al., 1998; dans Gracely, 1999).

Parmi des réponses physiologiques étudiées, plusieurs variables physiologiques sont couramment évaluées : la conductance et la température de la peau, le rythme cardiaque mesuré par électrocardiogramme, le rythme respiratoire, l'activité neuromusculaire, la vasodilatation et vasoconstriction, et l'enregistrement par l'électroencéphalogramme (EEG) des potentiels corticaux évoqués (Cortical evoked potentials), où l'application d'un stimulus contrôlé peut susciter une réponse synchronisée, enchâssée dans l'activité spontanée non synchronisée de l'EEG. Comme nous le verrons plus loin, la dérivation de la variabilité du rythme cardiaque d'un ECG est une technique très largement utilisée pour sonder le comportement du système nerveux autonome.

2.2.7 Propriétés des méthodes de stimulation

La production d'une douleur expérimentale en vue d'étudier une réponse physiologique doit répondre à des critères de contrôle précis. Le contrôle des variables indépendantes de la durée de stimulation et de son intensité est essentiel. Les paramètres précis des propriétés du stimulus

appliqué permettent de corréler ces mesures aux caractéristiques de la réponse physiologique engendrée en vue d'étudier également sa proportionnalité comme ses différences d'expression interindividuelle. Les stimulations nociceptives utilisées peuvent être des stimuli thermiques, chauds ou froids, de pression mécanique, électrique, ischémique, ou chimique. Les stimulations par contact localisé de chaleur utilisées dans notre étude ont été extensivement utilisées en laboratoire. Ces stimulations excitent des groupes restreints de fibres afférentes primaires cutanées, et activent aussi des mécanorécepteurs d'adaptation lente. Les propriétés avantageuses de ce type de stimulus sont une disparition rapide d'excitation après stimulation, une forme de stimulation naturelle, et des caractéristiques de mesure objectives (Gracely, 1999). Produisant des sensations similaires chez différents individus, elles permettent de comparer la sensibilité à la douleur, et de rechercher les particularités qui expliqueraient des différences de perception.

2.3 Neurophysiologie de la douleur

2.3.1 Les bases anatomiques de la douleur - les trajets de la nociception à la douleur

Pour décrire l'effet du système nerveux autonome sur la perception de la douleur, il convient de réviser les trajets physiologiques empruntés par les influx nociceptifs afin d'en isoler les mécanismes qui réagissent à la douleur et la module à différents étages du système nerveux. Des revues récentes sur ce sujet, d'où est tirée la description suivante, permettent d'en tracer les axes principaux (Benarroch, 2001, 2006), où se confondent en «lieux communs» les rôles des structures impliquées dans la douleur et dans les fonctions autonomiques.

Le tissu nerveux spinal et sa continuité cérébrale forme des îlots de corps cellulaires spécialisés qui échangent entre eux de nombreuses connexions qui leur permettent de fonctionner en interrelations constantes dans l'intégration des influx. Les "frontières fonctionnelles" physiologiques de ces îlots sont moins bien définies que leurs limites anatomiques puisqu'ils peuvent être assimilés à des séries de relais qui établissent des projections d'échanges entre eux. Un phénomène physiologique nociceptif implique ainsi un traitement complexe de l'information qui requière l'intervention d'une suite de relais juxtaposés et superposés à plusieurs niveaux en un processus d'influence réciproque avant d'accéder à la conscience en une perception, sinon de produire la réponse autonome adaptée au stimulus. Le passage de relai en relai encode l'influx d'une signification finale particulière, mais enclenche auparavant des mécanismes de modulation qui impliquent l'influence propre à chaque relai et détermine les composantes de la réponse. Si une stimulation douloureuse appliquée sur la peau peut influencer le rythme cardiaque, cela

implique que le trajet de l'influx nerveux recrute les relais des centres autonomes qui agissent sur le travail cardiaque. De même, si une dysfonction cardiovasculaire telle que l'hypertension artérielle peut influencer l'acuité de la perception de douleur, cela peut signifier une association entre les relais qui influent sur la tension artérielle et ceux agissant sur la modulation d'un influx nociceptif.

2.3.2 Les bases anatomiques de la douleur et les structures autonomiques impliquées

Les recherches les plus récentes révèlent des interactions multiples entre la douleur et le contrôle autonome. Les stimuli nociceptifs produisent une variété de réponse autonomiques résultant de l'activation de régions du SNC qui régulent des fonctions autonomiques. Ces réponses influencent aussi les réponses sensorielles et émotionnelles en activant des afférences viscérales (Maixner, 2001). Les constatations établissent une convergence entre les voies de transmission de la douleur et les voies viscero-sensorielles à plusieurs niveaux anatomiques (corne dorsale de la moelle épinière, tronc cérébral, thalamus, cortex cérébral) (Saper, 2000; dans Benarroch, 2001). Les structures anatomiques assurant la transmission des informations relevant du contrôle de la régulation viscérale et d'informations nociceptives sont intimement liées. Les régions du système nerveux qui régulent les fonctions autonomes répondent souvent au même type d'influx somatiques ou viscéraux. Elles reçoivent des informations viscérales et nociceptives convergentes, et contiennent des groupes de neurones qui initient des réactions autonomes, de même que des réactions antinociceptives et comportementales à des stimuli nociceptifs comme à des stimuli viscéraux. Plus de 90% de l'information viscérale relayée par les ganglions rachidiens converge vers des neurones de projection qui reçoivent les influx provenant des afférents nociceptifs périphériques (Benarroch, 2001).

La substance grise de la corne dorsale de la moelle épinière est organisée en couches composées de neurones de projection formant des lames juxtaposées d'axones qui assurent la transmission l'influx nerveux reçu des nocicepteurs afférents primaires vers l'encéphale. La lame médullaire I, la plus externe, reçoit des influx de fibres de petit diamètre ($A\delta$ et des fibres C) provenant de la peau, des viscères, des muscles, tendons et articulations du corps. Les projections somatosensorielles composant cette lame se prolongent au noyau caudal trigéminé, qui reçoit les influx provenant du visage, de la cornée, des dents. Tous ces afférents sont activés par des stress mécaniques ou thermiques, changement de température, stimuli métaboliques, ou libération de médiateurs de l'inflammation. La lame V, contient des neurones nociceptifs non spécifiques à

large gamme dynamique qui reçoivent des influx provenant des fibres myélinisées A β et A δ , et des influx polysynaptiques provenant de fibres C. Ces neurones non spécifiques répondent à des influx inoffensifs ou nocifs, somatiques ou viscéraux (Cervero et Foreman, 1990; dans Benarroch, 2001; Guirimand, 2003).

Les afférents viscéraux sont subdivisés en deux groupes principaux. D'abord, ceux qui projettent vers la voie spinothalamique; voie principale de la transmission des afférents nociceptifs somatiques et de l'information viscérale, via la corne dorsale de la moelle épinière. Les fibres nociceptives et viscéroceptives aboutissent dans les lames I, IV et V de la corne dorsale de la moelle. La lame I transmet de manière prépondérante les informations nociceptives. Elle contient plusieurs classes de neurones : (1) les neurones nociceptifs spécifiques, qui reçoivent les influx des fibres A δ et répondent seulement aux stimuli nocifs de chaleur ou aux stimuli mécaniques provenant de champs récepteurs cutanés, (2) les neurones polymodaux nociceptifs qui reçoivent les influx des fibres C, qui répondent à la chaleur, au pincement et au froid, et (3) les neurones thermorécepteurs spécifiques qui répondent au froid inoffensif (Craig, 1995; dans Benarroch, 2001).

2.3.3 Les «voies sensorielles», «voies affectives» et voies autonomiques

La voie spinothalamique est divisée en deux systèmes principaux : un système "latéral" de la douleur (faisceau spinothalamique latéral) responsable de la composante sensori-discriminative de la douleur, qui concerne la discrimination d'une sensation douloureuse par la localisation et l'intensité du stimulus nociceptif, et un système "médian" de la douleur (faisceau spinothalamique médian), impliqué dans les aspects affectifs et motivationnels de la sensation douloureuse. Les projections du système "médian" qui transitent par le noyau thalamique médian sont intégrées dans le cortex cingulé antérieur (Vogt et Sike, 2000; dans Benarroch, 2001). Les lames médullaires I et V contribuent aux deux systèmes. Par ailleurs, la voie spinomésencéphalique relaie l'information nociceptive dans le tronc cérébral aux noyaux du tractus solitaire (NTS) situé dans le bulbe puis aux noyaux parabrachiaux (NPB) avant de rejoindre le thalamus. Les noyaux NTS et NPB sont impliqués dans le contrôle du SNA, et dans la nociception (Cortelli et Pierangeli, 2003). Outre la voie médullaire spinothalamique, des afférences sont également conduites par les branches des nerfs facial, glossopharyngien et vague, qui établissent les liens synaptiques au niveau du noyau du tractus solitaire, avant d'établir des projections ascendantes. Le NTS est un relai du SNA, qui distribue les informations

viscérosensorielles à toutes les régions autonomiques centrales. Particulièrement, il est impliqué de façon critique dans tous les réflexes médullaires contrôlant les fonctions cardiaques et respiratoires (Benarroch, 2006). Ce noyau contient plusieurs sous-noyaux recevant des influx de régions spécifiques et de fonctions spécifiques. Par exemple, le tiers caudal du noyau reçoit les afférences des barorécepteurs cardiaque et pulmonaire (Loewy, 1990; dans Benarroch, 2001). La plupart de ces afférences diverses sont ensuite relayées au noyau parabrachial (NPB) situé dans la région dorso-latérale du pont (Saper, 2000; dans Benarroch, 2001). À son tour, le NPB est un centre relai majeur du SNA où convergent les influx viscéraux, nociceptifs et thermoceptifs vers les structures supérieures, et contient des sous-noyaux impliqués dans l'activité cardiovasculaire et respiratoire (Benarroch, 2006). Les influx sont ensuite acheminés vers le thalamus; principal relais des informations sensorielles. Des données récentes indiquent qu'un des trajets des influx nociceptifs transite de la corne dorsale vers le noyau subnucleus reticularis dorsalis de la moelle dorso-caudale, avant de rejoindre le noyau ventromédian du thalamus d'où il est finalement dirigé vers le lobe frontal dorso-latéral (Monconduit et al., 1990; dans Rainville, 2002). Un autre trajet ascendant projette de la corne dorsale aux noyaux parabrachiaux, et subséquemment vers l'hypothalamus et l'amygdale (Bernard et al., 1994; Bester et al., 2000; dans Rainville, 2002). Des projections partant du noyau NPB en direction du noyau central de l'amygdale puis du cortex, pouvant contribuer ainsi à l'aspect émotionnel de la douleur, et à l'interaction entre la douleur et les processus cognitifs (Bourgeois et al., 2001; dans Rainville, 2002). D'autres observations suggèrent que de l'information nociceptive peut être transmise du NPB vers le cortex frontal en transitant par le thalamus intra laminaire (Bourgeois et al., 2001; Desbois et Villanueva, 2001; dans Rainville, 2002).

Au niveau thalamique, les noyaux ventro-postéro-latéraux (VPL) du thalamus reçoivent les influx en provenance du tronc et des membres inférieurs et supérieurs. Les influx sont ensuite acheminés vers le cortex somatosensoriel. Le relai spécifique des neurones nociceptifs et thermoceptifs de la lame I est situé dans la partie postérieure du noyau ventromédian (VMpo) du thalamus. Ce noyau projette vers le cortex insulaire, en parallèle avec des projections d'origines viscérales sensorielles (Craig, 1995, dans Benarroch, 2001). L'insula est conséquemment activée par des stimuli viscéraux (King et al., 1999; dans Benarroch, 2001). L'insula est l'aire corticale viscéro-sensorielle dominante et est aussi la première aire corticale à recevoir les informations de douleur et de température. Elle est activée en réponse aux stimuli viscéraux, de même qu'aux stimuli nociceptifs (Craig, 2003, 2004; dans Benarroch, 2006).

La voie spinothalamique latérale inclue ensuite des projections du noyau VMpo du thalamus vers le cortex somatosensoriel primaire (S1), qui détermine l'aspect sensori-discriminatif de la douleur (localisation, intensité), et des projections du noyau ventro-postéro-inférieur du thalamus (VPI), qui transmet des influx des lames I et V vers le cortex somatosensoriel secondaire (S2). Celui-ci aurait un rôle d'intermédiaire qui dirige l'influx vers l'insula et possiblement vers l'amygdale ou autre relai du système limbique, responsable des réactions émotives (Benarroch, 2001). Le système limbique, qui contrôle de façon involontaire les réactions de plaisir, de douleur, de colère et de peur, ajoute la couleur motivo-affective, émotionnelle, à l'intégration des influx nociceptifs, en une perception de douleur.

Un second site de terminaison de neurones de projection de la lame I au niveau du noyau dorso-médian thalamique (MDvc) projette vers le cortex cingulé antérieur (Craig et Dostrovsky, 1997; Craig et Zhang, 1996; dans Benarroch, 2001) ; une structure limbique qui participe à composante motivo-affective de la douleur. Le cortex cingulé antérieur qui reçoit les influx nociceptifs est extensivement connecté aux à plusieurs aires du réseau central du système nerveux autonome (Gabbott et al., 2005; dans Benarroch, 2006). Ces projections avec celles des noyaux médians du thalamus font parti du système médian de la douleur, intégré dans le cortex cingulé antérieur (Vogt et Sikes, 2000; dans Benarroch, 2001; Vogt et al., 2003, dans Benarroch, 2006). Les projections corticales de la lame I dans l'insula et le cortex cingulé antérieur sont activées lors d'un stimulus nociceptif (Talbot et al., 1991; Vogt et al., 1996); dans Benarroch, 2001). En résumé, le système spinothalamique transmet par ces trajets les informations nociceptives et viscérosensorielles convergentes au cortex cérébral. L'information est d'abord traitée au niveau de la moelle avant d'être intégrée à de l'information convoyée par d'autres niveaux (Benarroch, 2001).

2.3.4 Corrélats psychophysiologiques des facteurs cognitifs de la douleur

À des stimulations comparables, les patrons d'activation à la douleur des différentes structures reflètent davantage l'expérience subjective de la douleur que les propriétés des stimulations. Il apparaît que l'évaluation subjective de ces stimulations correspond aux niveaux d'activation neurophysiologiques, et témoigne mieux de l'activité du cerveau dans les zones clés du système de la douleur que ne le font les conditions extérieures et des propriétés des stimulations (Coghill et al., 1997, 2003; dans Rainville, 2005). Ces patrons peuvent être modifiés par interventions psychologiques, telles que l'hypnose, la distraction, l'anticipation, l'analgésie placebo. Cela signifie que l'expérience subjective de douleur est modulable par des manipulations cognitives,

témoignant ainsi de l'impact des facteurs psychologiques sur l'expérience de la douleur. Ces manipulations s'accompagnent d'ailleurs d'une activation de différentes zones préfrontales qui déclencheraient des mécanismes inhibiteurs (ou facilitateurs) du tronc cérébral, capables d'influencer les réponses physiologiques cérébrales, médullaires et somatiques, dont les réflexes autonomiques et moteurs. Il semble que les différences inter-individuelles dans la perception de la douleur dépendent, en partie, des différences d'activité des systèmes de régulation de la douleur par les opiacés endogènes (Zubieta et al., 2001; dans Rainville, 2005).

Parmi les facteurs cognitifs qui influencent la perception de la douleur, **l'attention**, qui régule la conscience, est un modulateur important de la perception. Par exemple, on observe une réduction de 10 à 20% de la douleur si l'attention du sujet est mobilisée par d'autres stimulations que sa douleur (Miron et al., 1989; dans Rainville, 2005). Cette réduction durant la distraction est attribuée à une augmentation d'activité dans le cortex préfrontal médian, le thalamus postérieur, le tronc cérébral, et particulièrement la substance grise périaqueducatale (SGPA); de rôle central dans la régulation de la douleur comme dans la production des réponses viscéro-somatiques coordonnées pendant les émotions (Price, 1999; Fields, 2000; dans Rainville, 2002; Tracey et al., 2002; Valet et al., 2004; Villanueva et Field, 2004; Bandler et Shipley, 1994; Hsieh et al., 1999; dans Rainville, 2005).

D'autres facteurs cognitifs tels que **l'anticipation de la douleur** et l'évocation mentale de la douleur affectent encore la perception de la douleur. L'anticipation suscite une émotion désagréable d'anxiété qui contribue à amplifier la douleur. Elle produit une activation de plusieurs structures cérébrales qui sont activées par la douleur réelle. L'affect pénible lié à l'anticipation de la douleur est associé au cortex cingulé antérieur, à l'insula postérieure et à l'opercule pariétal (Sawamoto et al., 2000; dans Danziger, 2006), de même qu'au cortex somatosensoriel S1 correspondant à la région de douleur anticipée (Ploghaus et al., 1999; Porro et al., 2002; dans Rainville, 2005). Cela serait cohérent avec le phénomène pathologique représentatif de la disparition de la menace de danger observée dans l'asymbolie à la douleur, dont on suppose qu'elle est attribuable à une disconnexion sensori-limbique (Danziger, 2006). Il en est de même de l'évocation mentale de la douleur, sans stimulation nociceptive potentielle, qui active les mêmes structures impliquées dans l'expérience de la douleur et déclenche des réponses autonomiques correspondantes, suggérant un rôle du CCA dans la régulation des réponses autonomiques anticipatoires, mais aussi une activation anticipatoire dans le tronc cérébral, et dans

la SGPA, qui pourrait être à la source du déclenchement autonome provoqué par la douleur (Rainville, 2005).

L'ensemble des études indique bien l'existence d'un réseau cérébral sous-tendant la dimension émotionnelle de la douleur, centré au niveau cortical sur les régions pariétale inférieure, insulaire, et cingulaire antérieure. Ce réseau n'est toutefois pas spécifique de l'affect lié à la douleur puisque les régions postérieure et moyenne du CCA peuvent également être activées lors de stimulations désagréables non douloureuses, telles que la vue d'un animal effrayant, une musique dissonante, des mots ayant une valence émotionnelle négative, ou dans l'empathie; à la vue ou même à la pensée d'une douleur exprimée ou ressentie par autrui (Peyron, 2000; Singer et al., 2004 ; Osaka et al., 2004 ; Jackson et al., 2005 ; Botvinick et al., 2005; dans Danziger, 2006).

Notons en marge qu'une étude récente observe que la corrélation entre l'activation du CCA et l'affect douloureux pourrait être reliée au type de stimuli utilisés dans plusieurs études; à savoir des stimulations nociceptives phasiques, créant une douleur aiguë. Les auteurs ont plutôt utilisé une stimulation tonique dont l'intensité de la perception douloureuse demeurerait constante, et où seule variait l'intensité de l'affect d'un sujet à l'autre. En ce cas s'il existait encore une corrélation substantielle entre l'activation de l'insula et l'affect douloureux, ce n'était pas le cas avec celle de l'activation du CCA, laissant ainsi supposer que celui-ci est fortement activé dans le cas d'une douleur aiguë de type phasique, précisément associée à une activation rapide du système nerveux autonome (Schreckenberger et al., 2005; dans Danziger, 2006).

Les noyaux thalamiques qui reçoivent les afférences viscéroceptives, thermoréceptives et somato-nociceptives sont immédiatement adjacents, et les projections thalamiques qui aboutissent au cortex insulaire le sont également. D'où la représentation topographique, aux niveaux du thalamus et du cortex insulaire, de la douleur comme l'extension d'une sensation viscérale (Saper, 2000; dans Benarroch, 2001). Les influx viscéraux et nociceptifs déclenchent des réponses affectives et motivationnelles (Vogt et Sikes, 2000; dans Benarroch, 2001). Cette intégration de l'information viscérale avec celle de la douleur ou de la sensation de température est nécessaire pour assurer la maintenance de l'intégrité des tissus de l'organisme.

2.3.5 Interdépendances et interactions entre les circuits autonomes et antinociceptifs

Plusieurs circuits à des niveaux spinaux et supra spinaux participent à l'inhibition de la transmission d'informations du faisceau nociceptif ascendant de la corne dorsale. Ces

mécanismes antinociceptifs endogènes peuvent être activés par diverses influences telles que le stress, le rythme circadien, l'exercice physique, l'activité sexuelle, des influx viscéraux, de même qu'une exposition antérieure aux stimuli nociceptifs (Benarroch, 2001). Ils agissent en réduisant la relâche pré-synaptique de neurotransmetteurs des afférents nociceptifs primaires, ou encore en réduisant la réponse des neurones nociceptifs et des neurones à large spectre dynamique post-synaptiques (Fields et al., 1995; dans Benarroch, 2001). Des mécanismes propriospinaux peuvent contribuer à la modulation spinale d'informations nociceptives et viscérales. Il apparaît que la convergence des influx nociceptifs et viscéroceptifs des neurones nociceptifs et des neurones à large spectre dynamique joue un rôle potentiel dans la régulation des mécanismes spinaux antinociceptifs (Cervero et Foreman, 1990; Foreman et al., 1984; dans Benarroch, 2001). Chez le chat, ces neurones reçoivent au niveau du segment C1-C3 des influx provenant d'afférences cardio-pulmonaires qui inhibent la transmission nociceptive provenant de segments de niveaux inférieurs de la moelle. Des neurones de ce segment activés par des afférences vagales et propriospinales cardio-pulmonaires procurent des projections antinociceptives descendantes inhibant la transmission de douleurs somatiques et viscérales de niveaux inférieurs (Foreman, 2000; dans Benarroch, 2001).

Le système inhibiteur des contrôles inhibiteurs diffus est un «réseau antinociceptif» supra spinal qui inclut le rôle des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, la substance grise périaqueducatale (SGPA), le funicule dorso-latéral de la protubérance annulaire, et du noyau raphé magnus au niveau du bulbe (Fields et Basbaum, 1994; dans Benarroch, 2001). Ces régions qui contiennent des neurones et récepteurs opioïdes sont réciproquement interconnectées. Elles reçoivent des influx des cortex cingulaire et insulaire, de l'hypothalamus et de l'amygdale; procurant ainsi un substrat de modulation motivationnelle et émotionnelle à la sensation de douleur. Le complexe des noyaux amygdaliens attribue une signification émotionnelle aux stimuli sensoriels, incluant la douleur (Davis et Whalen, 2001; dans Benarroch, 2006). L'amygdale effectue le couplage des informations sensorielles extéroceptives avec les informations intéroceptives concernant les états somatiques et émotionnels. C'est une structure critique dans le déclenchement d'états somatiques en réponse à un stimulus aversif ou nociceptif (Bechara et al., 2003).

La substance grise périaqueducatale (SGPA) est une structure qui joue un rôle majeur dans l'intégration des réponses somatiques autonomes et antinociceptives au stress. Ses neurones sont organisés en deux colonnes longitudinales fonctionnelles distinctes, qui dictent des réponses

spécifiques engendrées en fonction du stimulus. Ces colonnes reçoivent des influx nociceptifs spécifiques et initient les réponses spécifiques correspondantes aux stimuli somatiques, autonomiques, et antinociceptifs adaptées aux stress, incluant la douleur (Keay et Bandler, 2002; dans Benarroch, 2006). Elles intègrent la régulation de comportements défensifs de deux ordres à une régulation autonome et sensorielle. Il a été démontré en expérimentations animales qu'une stimulation de l'aspect latéral de la SGPA produit un comportement de défense associé à une hypertension, une tachycardie et une analgésie non-opioïde, alors qu'une stimulation de l'aspect ventro-latéral de la SGPA produit une réaction de quiescence (hyporéactivité) associée à une hypotension, une bradycardie, et une analgésie (Bandler et al., 1991, Bandler et Shipley, 1994, dans Jänig, 1995). La stimulation de la SGPA ventro-latérale, reçoit les stimuli nociceptifs de provenance interne, des muscles et des viscères, induit une réponse vagale «d'immobilité hypo réactive» de «défaite», avec l'interruption de comportements moteurs spontanés, la diminution de la réactivité (réceptivité) aux stimuli extérieurs, et installe une bradycardie et une analgésie dont l'expression progressive est déterminée par l'action des opioïdes endogènes (Lovick, 1993; dans Benarroch, 2001). Par contre, la SGPA latérale reçoit les stimuli nociceptifs de la peau, de provenance externe, dont la stimulation initie des comportements et des réponses autonomes sympathiques de «défense ou de fuite» (*fight or flight*) orientée vers l'action; préparant la précipitation de réponses motrices éventuelles; mécanisme impliquant une vasoconstriction mésentérique et dermique, une hypertension, une vasodilatation des muscles squelettiques, une tachycardie, de même qu'une profonde analgésie indépendante des mécanismes opioïdes (Bandler et Shipley, 1994; Lovick, 1993; dans Benarroch, 2001).

Chez l'humain, la stimulation de la SGPA latérale peut reproduire des sensations déplaisantes de peur, d'anxiété et d'agitation. La spécificité de la réponse de défense ou de fuite régie par la SGPA, relève de la localisation de la SGPA latérale activée; la zone rostrale étant dédiée à un comportement de confrontation et la région caudale à un comportement d'échappement. Ces régions contrôlent également les effecteurs vasculaires spécifiques de préparation à l'action avec une stimulation sympathique cardiovasculaire. L'activation rapide d'inhibition de douleur est enclenchée par un groupe de neurones monoaminergiques de la protubérance et de la moelle impliquant le noyau du raphé magnus et la moelle rostrale ventro-latérale. Les neurones noradrénergiques excités du locus coeruleus de la protubérance projettent vers la corne dorsale, où ils inhibent la transmission nociceptive (Fields et Basbaum, 1994; dans Benarroch, 2001). La SGPA, comme le noyau raphé magnus, contiennent des cellules «On» qui sont excitées par des stimuli nocifs et inhibées par des neurotransmetteurs opioïdes, et des cellules «Off» qui sont

inhibées par des stimuli nocifs et activées par des opioïdes. Un groupe de cellules «Off» sérotoninergiques du noyau du raphé magnus inhibe la transmission nociceptive par l'activation de récepteurs de sérotonine dans la corne dorsale (Fields et al., 1995; dans Benarroch, 2001). L'inhibition du système sympathique induite par la SGPA ventro-latérale pourrait impliquer des influx sérotoninergiques provenant du noyau raphé magnus en direction de la moelle ventro-latérale rostrale. Ce mécanisme pourrait être à l'origine de l'inhibition nociceptive produit par le circuit : nerf vague (C1-C3) → noyau du tractus solitaire et noyaux parabrachial → neurones de projection descendants → inhibition d'influx nociceptifs dans la moelle (Foreman, 2000).

2.3.6 Intégration corticale des réponses autonomes et nociceptives

L'insula et le cortex cingulé antérieur sont impliqués dans le traitement des informations nociceptives et participent au contrôle supérieur des fonctions autonomes (Cechetto et Saper, 1990; Verberne et Owens, 1998; dans Benarroch, 2001). Ces structures interconnectées agissent toutefois indépendamment, par des projections efférentes vers les aires autonomiques du tronc cérébral et de la moelle épinière. Le cortex insulaire correspond à l'un des sites terminaux du système latéral de la douleur impliqué dans la discrimination de la sensation douloureuse. L'insula reçoit des afférences viscérosensorielles, nociceptives, et thermo-réceptives spécifiques. L'insula est fortement activée par des stimuli nociceptifs chauds ou froids, comme d'ailleurs pareillement par des stimuli inoffensifs de chaleur et de froid. Une lésion de l'insula produit une analgésie et une anesthésie thermique (Craig et al., 1994; dans Benarroch, 2001). Cette structure qui renferme toutes les représentations topographiques des sensations associées à la maintenance de l'homéostasie et de l'intégrité du corps, projette des efférents vers plusieurs centres du contrôle autonome; le noyau central de l'amygdale, l'hypothalamus, les noyaux parabrachiaux, et le noyau du tractus solitaire (Loewy, 1991; Verberne et Owens, 1998; dans Benarroch, 2001). Elle est activée par les informations provenant des barorécepteurs (King et al., 1999; dans Benarroch, 2001), et une stimulation du cortex insulaire provoque des variations de la pression artérielle, du rythme cardiaque, et de la respiration (Ruggiero et al., 1987, Oppenheimer et al., 1992; dans Benarroch, 2001). La réponse cardiovasculaire dépend aussi d'un relai obligé dans l'aspect latéral de l'hypothalamus (Oppenheimer et al., 1992; dans Benarroch, 2001).

Finalement, le cortex cingulé antérieur (CCA) reçoit des influx du système médian de la douleur via les noyaux thalamiques dorso-médian et centro-médian. Il est fortement activé par des stimuli de chaleur nocive; des sensations de brûlure, ou d'engelure nocive (Lenz et al., 1998; dans

Benarroch, 2001). L'activation du cortex cingulé antérieur est associée avec la sensation de brûlure, comme de douleur d'engelure (Craig et al., 1996; dans Benarroch, 2001). Il est impliqué dans différents aspects de l'élaboration de la sensation de douleur. Sa fonction primaire serait de prédire et d'éviter les stimuli nocifs, ainsi que de réguler les réponses comportementales et cognitives à la douleur. Il participe également à l'expérience affective de la douleur (Vogt et Sikes, 2000, dans Benarroch, 2001). Le CCA est impliqué dans les processus cognitifs impliquant une vigilance et un contrôle d'exécution, et dans la biorégulation, incluant la nociception, les représentations somatosensorielles, et l'activation autonome (Buchel et al., 2002; Rainville, 2002; Critchley et al., 2000, 2001; dans Critchley et al., 2003). Il projette des neurones vers des structures associées au contrôle autonome; l'hypothalamus, la SGPA, et promeut la génération de l'activation autonome cardiovasculaire (Critchley et al., 2003). Le cortex cingulé antérieur est la source principale d'afférences corticales vers le noyau parabrachial, le noyau du tractus solitaire, le noyau ambigu, la moelle ventro-latérale (Loewy, 1991; Verberne et Owens, 1998; dans Benarroch, 2001). Il est imputable de plusieurs réponses viscéromotrices dont, particulièrement, des variations de pression sanguine, de rythme cardiaque et respiratoire (Neafsey, 1990; Devinsky et al., 1995; dans Benarroch, 2001). Il y a activation du cortex cingulé antérieur durant un comportement associé à une activation du système nerveux autonome sympathique (Critchley et al., 2005; dans Benarroch, 2006).

Cette revue des trajets de la nociception à la douleur énonce les interactions complexes et variées entre les systèmes nociceptif et autonome et évoque la variété de mécanismes de contrôle autonomiques, antinociceptifs, émotionnels et comportementaux intriqués dans l'élaboration de la perception de douleur. Ainsi, l'activité autonome pourrait influencer la douleur par la voie propriospinale, par l'activation de mécanismes de contrôle descendant, par les afférences vagale du système nerveux autonomes via le NTS et le noyau parabrachial, ou l'intégration corticale dans l'insula.

2.4 Le système nerveux autonome

2.4.1 Le système nerveux autonome : description / fonctions

Le système nerveux autonome (SNA) est un système effecteur, sous la régence du système nerveux central, qui sonde et évalue l'ensemble des informations sensorielles issues du monde extérieur, de la pensée, des fonctions d'analyse et de planification ou du système immunitaire. Le SNA

est responsable des fonctions involontaires de contrôle interne de l'organisme. Indépendant de la volonté, il est garant de la régulation de l'homéostasie interne. Composé d'afférences sensitives et d'efférences moteurs, il régule les fonctions des organes par innervation des muscles lisses, du muscle cardiaque, des viscères et des glandes qui participent à la plupart des fonctions de l'organisme. Les caractéristiques les plus remarquables du SNA sont la rapidité et l'intensité avec lesquelles il peut changer les fonctions viscérales; il peut doubler la fréquence cardiaque en moins de 3 à 5 secondes, doubler la pression artérielle en 10 à 15 secondes, ou faire chuter la pression en moins de 4 à 5 secondes (Guyton, 1996).

2.4.2 Principe de régulation des fonctions physiologiques

La tâche du SNA de gestion autonome de l'homéostasie fonctionnelle est basée sur un système de senseurs en surveillance constante, sensibles à toutes fluctuations des fonctions physiologiques de l'organisme. Le fonctionnement du SNA procède selon un principe de régulation réflexe : (1) la fluctuation d'une variable interne-environnementale est détectée par un capteur sensible aux variations de cette variable, (2) des voies afférentes transmettent l'information de l'oscillation de la variable au centre qui intègre ces entrées et compare l'activité de cette fonction aux paramètres d'équilibre entre d'autres fonctions, (3) des voies efférentes qui contrôlent l'action des organes effecteurs stimulent ou inhibent leur activité, (4) qui applique les corrections requises pour élever ou abaisser le niveau de la variable fluctuante. Cette variable est ainsi régulée, soit maintenue relativement constante, en fonction de paramètres d'équilibre partagés avec un ensemble de variables physiologiques interdépendantes (Vander et al. 2004).

2.4.3 Description des composantes du SNA

Le SNA est divisé en composantes du système sympathique et du système parasympathique, sur la base physiologique des effets différents, souvent antagonistes, de chacun de ces systèmes sur les mêmes organes, sur la distribution anatomique distincte des fibres nerveuses de ces systèmes, et sur la nature biochimique différente des neurotransmetteurs sécrétés au niveau des terminaisons nerveuses de ces deux systèmes. La dichotomie fonctionnelle de ces systèmes est classiquement résumée par l'expression prépondérante de chacun d'eux sur les organes selon le contexte environnemental. En général, le système sympathique prépare l'organisme à l'activité pour faire face aux contraintes imposées par l'environnement pour y répondre par des actions rapides et vigoureuses. Un tonus sympathique est constant, mais son action est prépondérante en cas

d'urgence ou d'émotions fortes défensives. En outre, plusieurs fonctions physiologiques de base en sont tributaires, telles que la vasoconstriction ou vasodilatation des vaisseaux sanguins de l'organisme, des vaisseaux cutanés nécessaires à la régulation thermique, le contrôle et soutien de la pression artérielle, l'augmentation de l'activité cardiaque et la dilatation des coronaires, le déplacement du débit sanguin vers les muscles squelettiques en activité, la dilatation des bronches, l'augmentation du métabolisme cellulaire sous influence hormonale par contrôle nerveux de la glande médullosurrénale. Par ailleurs, le système parasympathique est davantage responsable du fonctionnement courant de l'organisme, hors des états de stress, en repos ou en récupération, tel que la régulation des activités gastro-intestinales. La stimulation parasympathique diminue l'activité cardiaque, avec une constriction coronaire et un ralentissement du rythme (Guyton, 1996; Vander et al. 2004).

Les organes internes reçoivent une stimulation continue du SNA. Les influx efférents provenant des centres supra-spinaux et spinaux sont transmis de façon constante à des fréquences lentes dans les fibres des systèmes parasympathique et sympathique. Les informations afférentes et efférentes du SNA voyagent dans les cornes latérales de la moelle épinière via des neurones sympathiques, tout au long de la moelle. Différemment, les neurones parasympathiques sont surtout distribués à partir de la tête, et proviennent des noyaux du tronc cérébral, ou de la corne latérale des segments sacrés de la moelle. Un tonus sympathique et parasympathique persistant permet à chacun des systèmes d'exercer un contrôle positif et négatif sur l'organe soumis. L'augmentation ou la diminution relative de l'influence d'un système par rapport à l'autre est déterminée par des variations de tonus, c'est-à-dire de fréquence d'impulsions transmises par chacun d'eux à un organe cible (Guyton, 1996). Ce tonus se manifeste par des impulsions continues de faibles fréquences des fibres nerveuses vers les organes cibles. Une différence particulière entre le système nerveux autonome et le système nerveux moteur est qu'une faible fréquence de stimulation est nécessaire pour activer les effecteurs du système nerveux autonome. Une seule impulsion nerveuse par seconde suffit à maintenir un effet sympathique ou parasympathique, et une activation maximale apparaît lorsque les fibres nerveuses déchargent 10 à 20 fois par seconde, par comparaison à l'activation maximale du système nerveux moteur; située de 50 à 500 impulsions par seconde (Guyton, 1996). Les neurones responsables du tonus des systèmes sympathique et parasympathique sont localisés dans la formation réticulée à la base du bulbe rachidien. La formation réticulée est un réseau qui peut être considéré comme le système commun de régulation des fonctions cardiovasculaires et respiratoires, où une activité rythmique de décharge est constante. Le patron de décharge varie temporairement vers un patron plus

tonique en fonction d'influences somatiques ou viscérales entraînant des fluctuations de tonus (Langhorst et al., 1981).

C'est la modulation du tonus de base qui permet d'augmenter ou de diminuer l'activité d'un organe (Guyton, 1996). Par exemple, à l'état de repos, la fréquence des influx parasympathiques efférents vers le cœur prédomine, déterminant un ralentissement de l'activité spontanée du muscle cardiaque, en fréquence de battement et en contractilité. Les fibres cardiomotrices parasympathiques sont rythmiquement actives en fonction du pouls, c'est-à-dire que l'activité parasympathique suit le rythme cardiaque, avec une augmentation d'activité induite par une élévation de la pression sanguine. La principale source d'augmentation d'activation des neurones cardiomoteurs parasympathiques provient des barorécepteurs (Langhorst et al., 1981). Alors qu'en état d'alerte provoqué par l'émotion, l'activation d'un réseau cortico-limbo-réticulaire manifeste une activation du système nerveux sympathique, dont l'accroissement de fréquence induit une accélération du rythme cardiaque (Gil, 2006). Il est important de noter que l'augmentation du tonus d'une des divisions ne signifie pas toujours la réduction symétrique correspondante d'activité de l'autre division. Lorsque des effets réciproques des deux systèmes sont observés, les stimulations respectives agissent souvent de manière synergique (Berntson et al., 1994; Cahana et Forster, 2005).

L'intégration des commandes régulatrices du SNA est effectuée par des structures encéphaliques, notamment l'hypothalamus et le bulbe rachidien. Mais elle est également influencée par l'implication de structures supérieures par des voies d'association, de relais multiples, qui caractérisent la complexité de la diffusion d'échanges perpétuels et multidirectionnels des influx au travers l'ensemble du système nerveux. De sorte que le SNA n'est pas confiné à un rôle de régulation organique fonctionnelle d'intendance secondant en retrait de la conscience, mais est aussi déterminant dans l'expression d'émotions et de leurs manifestations physiologiques, comme il l'est particulièrement dans la modulation de la douleur. Dans certaines circonstances, le tonus du SNA varie considérablement. Par exemple, lorsque l'hypothalamus est activé par la crainte, la colère, la peur ou une douleur intense, le système sympathique est aussitôt activé de façon massive afin de stimuler d'autant l'organisme pour réagir immédiatement à des stimulations aversives ou nociceptives de l'environnement (Guyton, 1996). L'ensemble de ses effets permet à l'individu d'augmenter son activité physique beaucoup plus que cela ne lui serait possible autrement. Ces expressions peuvent être perçues au travers de modifications de tonus autonomes,

telles qu'exprimées dans la variation du rythme cardiaque ou d'autres paramètres indépendants de la volonté (Cahana et Forster, 2005).

2.4.4 L'implication système nerveux autonome dans l'expérience de la douleur

Outre ce rôle d'aiguilleur d'influences autonomes visant à optimiser des fonctions organiques selon un contexte donné, l'activation des mécanismes gérant ces influences produit une conséquence indirecte particulière qui consiste en une modulation d'un influx nociceptif, et résultant en une altération de la perception de la douleur. C'est dans cette optique singulière dont le sens physiologique est a priori davantage ambigu que nous aborderons l'influence autonome.

De nombreuses études anatomiques, électrophysiologiques, et, plus récemment, d'imagerie cérébrale fonctionnelle, ont confirmé qu'une stimulation nociceptive n'activait pas un centre de la douleur, mais de nombreuses structures cérébrales interactives et interconnectées, qui sont par ailleurs aussi activées dans des contextes différents de la nociception, en l'occurrence dans l'activation du SNA (Perrot et Villanueva, 2001). Les recherches indiquent que le système nociceptif fonctionne en parallèle avec le système véhiculant les informations viscérales, et pourrait être considéré comme une composante de ce dernier (Benarroch, 2006). Cette conceptualisation provient de l'observation de la proximité fonctionnelle du système sensoriel viscéral spinal et du système sensoriel viscéral des nerfs crâniens à chaque niveau. Dès le bulbe, les projections collatérales du système spinal convergent extensivement avec le système sensoriel viscéral des nerfs crâniens dans le noyau du tractus solitaire, puis le noyau parabrachial, avant de se confondre pour constituer la continuation postéro-latérale du système sensoriel viscéral des nerfs crâniens au niveau du thalamus et du cortex insulaire (Saper, 2000; dans Saper, 2002). Ces observations révèlent une relation neurophysiologique singulière étroite entre la douleur et la sensation viscérale. La douleur est pourtant, à son origine, une modalité sensorielle viscérale : une sensation qu'un stress mécanique ou thermique menace l'intégrité des tissus, superficiels et/ou profonds. Cette sensation concerne l'intégrité interne, «viscérale», de l'état de l'organisme, par opposition à sa relation avec l'environnement extérieur. C'est dans cette perspective que la douleur est posée comme une modalité perceptive viscérale, et considérée comme une modalité viscérale engagée dans la maintenance de l'intégrité de l'organisme plutôt que dans l'exploration de l'environnement extérieur (Saper, 2002). Sous cet angle, la découverte des relations organiques fonctionnelles entre les voies de la douleur et les structures qui composent et animent

le SNA est déterminante dans le traitement de l'information nociceptive, dont, particulièrement, dans l'implication de mécanismes antinociceptifs.

La sensation de douleur et la modulation de contrôle autonome sont physiologiquement intégrées. Une récente revue de Benarroch (2006) établit l'inventaire neuro-anatomique des régions autonomiques du névraxe impliquées dans la réception et le traitement des influx nociceptifs. La constitution du SNA en fait un système de passage obligé de ces influx qui activent plusieurs réactions physiologiques précédant la conscience afin de préparer l'organisme à y répondre. La douleur est un symptôme utile, à finalité d'alarme et de sauvegarde de l'intégrité de l'organisme, devant conduire à une série de réactions d'adaptation sous la gouverne du SNA. Plusieurs régions du cerveau reçoivent des influx convergeant, nociceptifs et viscérosensoriels, et contiennent les groupes de neurones qui initient les réponses autonomiques, antinociceptives et comportementales à ces stimuli (Benarroch, 1993; Saper, 2002; dans Benarroch, 2006). Il y a des relations extensives entre les systèmes nociceptif et autonome au niveau du système nerveux central et périphérique. L'évènement nociceptif est ainsi empreint de variations d'orchestration dans les échanges entre ces structures pour obtenir une réponse davantage spécifique adaptée à la douleur.

2.4.5 Composition et caractère des structures nerveuses impliquées dans le SNA:

La contiguïté physiologique du système nerveux autonome et du processus nociceptif explique la convergence de l'activité autonome et de la douleur

Le rôle indissociable du SNA dans l'intégration de l'expérience de la douleur provient de ce que le système nerveux central renferme des mécanismes qui contrôlent à la fois les influx afférents autonomiques et les influx afférents nociceptifs (Benarroch, 2006). D'ailleurs, l'inventaire des structures qui assurent les fonctions du SNA est répétitif avec celui de la description qui traite de l'information nociceptive; la description anatomophysiologique du SNA se calque à celle des voies de la douleur, désignant les mêmes structures. Le SNA central consiste en un ensemble de régions hautement interconnectées, distribuées dans l'ensemble du névraxe. Il inclut l'insula, le cortex cingulaire, le noyau central de l'amygdale, plusieurs régions de l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule, le noyau parabrachial du pont, avec extensions dans la moelle, le noyau du tractus solitaire, la partie ventro-latérale de la formation réticulaire, et le noyau du raphé; les mêmes régions déjà décrites dans les voies de la douleur, qui sont aussi intégrés dans l'organisation fonctionnelle du SNA (Benarroch, 1993).

Chez l'humain, le cortex insulaire est activé en réponse à des stimuli viscéraux, comme il l'est à des stimuli nociceptifs (Craig, 2003, 2004; dans Benarroch, 2006). Connecté à l'amygdale – au centre du système limbique à l'origine des émotions – à l'hypothalamus latéral et aux zones autonomiques du tronc cérébral : le noyau du tractus solitaire (NTS), l'aire parabrachiale, et l'aspect ventrolatérale de la formation réticulée. L'insula est le principal cortex viscérosensoriel, et est aussi la première région corticale à recevoir l'information sur la douleur et la température (Benarroch, 2006). L'amygdale est une structure privilégiée de contrôle des manifestations végétatives et viscérales des émotions; tremblements, sueur, tachycardie, etc. (Gil, 2006). L'amygdale associe une signification émotionnelle à un stimulus sensoriel, incluant la douleur. Elle est considérée comme un élément central du puzzle des structures impliquées dans la gestion émotionnelle, et le lieu d'intégration de la composante émotionnelle des informations sensibles (Gil, 2006). Pivot de connections multiples, son noyau central relié à l'hypothalamus et au tronc cérébral initie les débits autonomiques, endocriniens et moteurs critiques pour l'expression d'une réponse émotionnelle, incluant la peur conditionnée en réponse à la douleur (Davis et Whalen, 2001; dans Benarroch, 2006).

Des études d'imagerie cérébrale ont révélé que le cortex cingulaire et l'hypothalamus; des aires liées aux émotions, sont activés et jouent un rôle direct dans la perception de la douleur (Zubieta et al. 2001). Ces régions reçoivent des influx convergents viscérosensoriels de même que nociceptifs et génèrent le pattern des réponses autonomiques spécifiques via des projections de neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques. Plusieurs de ces régions sont aussi des composantes du circuit de modulation de la douleur qui contrôle l'intégration nociceptive via des projections aux cornes dorsales de la moelle. Le cortex cingulaire antérieur est extensivement lié avec plusieurs aires du réseau autonome central (Gabbott et al., 2005; dans Benarroch, 2006), et est aussi le relai cortical du système de douleur médial impliqué dans la composante motivo-affective de la sensation de douleur (Vogt et al., 2003). Il y a activation du cortex cingulaire durant l'évocation d'une douleur, durant une illusion de douleur, comme d'ailleurs durant une activation du système sympathique (Critchley et al., 2005; dans Benarroch, 2006).

L'hypothalamus tient le rôle central d'intégrateur des réponses autonomiques et endocrines assurant l'homéostasie et l'adaptation aux stimuli internes et externes. Il est impliqué dans la régulation thermique, la réponse au stress (noyau paraventriculaire), le contrôle de la faim. Les

zones latérale et postérieure sont impliquées dans le contrôle autonome, et dans la modulation de la douleur (Benarroch, 2005; Abrahamson et Moore, 2001; dans Benarroch, 2006).

La substance grise périaqueducatale (SGPA) reçoit des influx nociceptifs spécifiques et initie des réponses autonomiques, somatiques et antinociceptives spécifiques à des agents stressant externes, telle qu'en condition de douleur (Keay et Bandler, 2002; dans Benarroch, 2006). Elle est particulièrement impliquée dans la modulation de la douleur.

Le tronc cérébral est un lieu principal d'intégration d'effecteurs du SNA. Le noyau du tractus solitaire (NTS) localisé dans le tronc cérébral est composé de plusieurs sous-noyaux. Sa partie rostrale reçoit les afférents viscéraux buccaux (goût); sa partie intermédiaire reçoit les afférents œsophagiens, gastriques et intestinaux; enfin, sa partie caudale reçoit les afférents des barorécepteurs cardiaques et respiratoires (Loewy, 1990; dans Benarroch, 2001). À partir du NTS sont projetées des afférences qui transmettent les informations sensorielles viscérales vers les centres supérieurs. La plupart de ces afférences transitent au noyau parabrachial (NPB), d'où elles y sont relayées pour rejoindre le thalamus au noyau ventro-postéro-médian, avant de projeter vers le cortex de l'insula. Le tronc cérébral présente un intérêt fondamental dans la douleur. On a pu montrer tant chez l'animal que chez l'homme, que la très grande majorité des fibres cheminant dans le quadrant ventrolatéral de la moelle, qui contient les voies nociceptives, se termine dans la formation réticulée bulbaire. Des données récentes ont montré qu'une région dénommée Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD) joue un rôle sélectif dans le transfert de l'information nociceptive vers des régions thalamiques responsables de l'activation du cortex frontal, tout en étant impliquée dans une boucle modulant le passage des influx au niveau spinal (Monconduit et al., 1999).

Le noyau du tractus solitaire (NTS); premier relai des afférences générales viscérales, retransmet les informations viscérosensorielles à toutes les régions autonomiques centrales, soit directement, soit via le noyau parabrachial (NPB) (Benarroch, 2006). Il est particulièrement impliqué dans les réflexes médullaires contrôlant les fonctions cardiovasculaires, respiratoires et gastro-intestinales. Le NPB est un centre relai majeur où convergent des informations viscérales, nociceptives et thermoréceptives qui seront relayées au niveau supérieur, vers le thalamus puis l'amygdale. Il contient des sous-noyaux impliqués dans l'activité gustative, la salivation, l'activité gastro-intestinale, et d'ajustement des fonctions cardiovasculaire et respiratoire. Ses neurones projettent très fortement sur le noyau paracentral du thalamus, et sont sélectivement activés par des stimulations nociceptives mécaniques et thermiques. La voie nociceptive parabrachio-thalamique-

amygdalienne pourrait être impliquée dans le traitement d'une stratégie cognitive et émotionnelle adaptée à une agression nociceptive. La région «nociceptive» de l'amygdale reçoit une très forte projection de la région nociceptive du NPB. La voie spino-parabrachio-amygdalienne serait impliquée dans la genèse de la peur, de l'anxiété et de l'aversion en réponse à un stimulus nociceptif (Bourgeois et Bernard, 2001; Bourgeois et al., 2001; dans Villanueva, 2001).

La portion ventrolatérale de la formation réticulée contient des neurones contrôlant le tonus vasomoteur, les fonctions cardiaques et respiratoires. Son aspect rostral pourvoit le tonus excitateur sympathique vasomoteur. Des groupes de neurones projettent vers l'hypothalamus, et vers des neurones autonomiques de la moelle épinière pour participer au contrôle du débit sympathique. Enfin, le raphé médullaire contient des neurones sérotoninergiques qui projettent vers la moelle épinière et contrôlent les fonctions respiratoires, sympathiques et nociceptives (Guyton, 1996).

2.4.6 Régulation cardiorespiratoire

Des projections spinales spécifiques vers le noyau du tractus solitaire (NTS) (voie spino-solitaire) sont à la base du déclenchement ou de l'inhibition de multiples réflexes cardiorespiratoires. Elles comprennent les neurones cardio-vagaux du noyau ambigu, les neurones sympathiques excitateurs de la moelle rostrale ventro-latérale, et les neurones respiratoires ventraux (Spyer, 1994; Guyenet, 1990; Feldman et Ellenberg, 1988; dans Benarroch, 2001). Le tiers caudal du NTS reçoit des afférents du barorécepteur, cardiaques, et respiratoire (Loewy, 1990 ; dans Benarroch, 2001). Le noyau du tractus solitaire relaye ensuite vers le groupe de neurones de la formation réticulée intermédiaire du tronc cérébral qui initie ces réflexes. La formation réticulée occupe une partie de la moelle épinière, du bulbe rachidien, de la protubérance, du mésencéphale et du diencéphale. Au niveau du bulbe, elle contrôle notamment le tonus vaso-moteur, le rythme cardiaque et respiratoire, mais aussi la toux, la déglutition, le vomissement et le hoquet (Marchand, 1998; Benarroch, 2006). Elle contient dans la protubérance annulaire (pont), les centres pneumotaxiques qui facilitent l'expiration en envoyant des influx inhibiteurs au centre inspiratoire, et le centre apneustique du bulbe, responsable de la régulation inspiration/expiration (Guyton, 1996). La voie spino-parabrachiale agit en circuit d'influence cardio-respiratoire. Elle commence par des projections provenant de la lame I qui rejoignent le noyau parabrachial, lequel reçoit aussi parallèlement des informations sensorielles viscérales, et projette vers le tronc cérébral, l'hypothalamus et le noyau central amygdalien du système limbique. Ce trajet spino-

parabrachial permet l'intégration d'influx nociceptifs, thermoréceptifs, et viscérosensitifs avec des réponses homéostatiques autonomes et émotionnelles. Au niveau du tronc, il projette vers les structures impliquées dans la régulation cardiorespiratoire : le noyau du tractus solitaire, du noyau ambigu, et des neurones respiratoires (Feldman, 1986; dans Benarroch, 2001).

2.5 Liens physiologiques du SNA et du système nociceptif

2.5.1 Convergence des influx douloureux vers le réseau central autonome

Les neurones des lames I et V de la corne dorsale de la moelle et du noyau caudal trigéminé dirigent des influx au thalamus et à plusieurs régions du réseau autonome central. Les neurones de tous ces niveaux reçoivent des influx somatiques et viscéraux convergeant par la voie spinale et trigéminal (Craig, 2003; dans Benarroch, 2006).

Les neurones de la lame I convoient des sensations nociceptives spécifiques, thermiques, viscérales et des sensations musculaires et projettent vers la portion postérieure du noyau thalamique ventromédian, lequel relaie l'information nociceptive au cortex insulaire postérieur (Craig, 2004; dans Benarroch, 2006). La lame I projette aussi vers le noyau médiodorsal du thalamus qui relaie l'information nociceptive au cortex cingulaire antérieur, impliqué dans l'activation de la composante affective de la sensation douloureuse.

Une caractéristique clé de la voie spinale-trigéminal est qu'elle projette vers tous les niveaux avec des projections collatérales aux apports viscéraux du tronc cérébral. Ainsi, le cortex insulaire reçoit des influx viscéraux et nociceptifs via les projections ascendantes provenant du NTS et du NPB, relayant dans le thalamus. Le NTS possède une organisation viscérotopique qui reçoit des afférents gustatifs, œsophagiens, gastriques, intestinaux, cardiovasculaires et respiratoires. Parallèlement, il reçoit l'information nociceptive de la corne dorsale et du noyau caudal trigéminé, et des neurones du NTS répondent aux deux types d'information; viscérale et nociceptive. La plupart des projections ascendantes du NTS relayent dans différents sous-noyaux du NPB, qui reçoit également l'information convergente nociceptive et viscérosensorielle de la lame I. Le NPB projette vers le noyau central de l'amygdale, le thalamus, l'hypothalamus, et la substance grise périaqueducatale (SGPA). La zone thalamique qui reçoit les influx viscéraux du NPB voisine celle recevant les influx nociceptifs et thermoréceptifs spinothalamiques et trigémino-thalamiques, et projette vers la région adjacente à l'insula antérieure. Ainsi, les influx

nociceptifs d'origine spinale et trigéminal rejoignent directement, ou via le NTS et le NPB, toutes les composantes sous-corticales du réseau autonome, incluant l'amygdale, l'hypothalamus, la SGPA, la formation réticulée, le noyau raphé (Benarroch, 2006).

2.5.2 Conséquences fonctionnelles de l'intrication du SNA et des processus nociceptifs : l'activation de réponses autonomes en réaction à la douleur

Les aires du SNA activées par les stimuli nociceptifs génèrent des effets modulateurs de la douleur qui sont des composantes critiques des réponses comportementales et adaptatives à la douleur. Les influx nociceptifs peuvent enclencher une réponse autonome par l'entremise des NTS, NPB, l'amygdale, l'hypothalamus et la formation réticulée. Les stimuli douloureux ont aussi un accès direct aux neurones effecteurs préganglionnaires : les afférents nociceptifs activent les neurones dans les lames I, V, VII et X de la moelle épinière thoracique et lombaire qui projettent de façon monosynaptique aux neurones préganglionnaires sympathiques du même segment spinal. Cela procure les bases des réflexes somatosympathiques et viscérosympathiques. Les neurones du noyau caudal trigéminé peuvent activer directement ou par la voie de la formation réticulée adjacente, les neurones préganglionnaires parasympathiques du noyau salivaire qui à leur tour pourvoient en influx le ganglion ptérygopalatin innervant les vaisseaux sanguins de la tête et du cou, les glandes lacrymales et la muqueuse nasale.

Des projections directes provenant de la corne dorsale se terminent dans la formation réticulée ventrolatérale et le pont du tronc cérébral, d'où des projections rejoignent l'hypothalamus qui module les réponses autonomes, endocriniennes et antinociceptives. Les influx nociceptifs déclenchent un éveil (arousal) émotionnel et les réponses associées à l'activation autonome et endocrinienne. Ces réponses peuvent aussi être déclenchées par des projections directes spino- et trigémino-hypothalamiques (Benarroch, 2006).

Deux types d'exemples d'interactions importantes entre le SNA et la douleur s'illustrent dans les réponses découlant de l'interaction entre la substance grise périaqueducatale (SGPA) et l'hypothalamus, qui vont caractériser le comportement en réponse à la nociception. La SGPA latérale qui reçoit des influx nociceptifs cutanés bien localisés, initie des réponses de type *fight or flight* caractérisées par une activation sympathique avec hypertension, tachycardie, et redistribution d'apport sanguin vers le visage et les membres inférieurs. Ces réponses sont associées à une analgésie indépendante des opioïdes endogènes et reflètent un coping émotionnel

en préparation à une réponse d'échappement au stimulus (Bandler et al., 1991; Bandler et Shipley, 1994; dans Jänig, 1995; Lumb, 2004, dans Benarroch, 2006). Au contraire, la SGPA ventrolatérale qui reçoit des influx somatiques, viscéraux et musculaires faiblement localisés, initie des réponses caractérisées par une hypotension, une bradycardie et une hypo réactivité à l'environnement. Ces réponses sont associées à une analgésie dépendante des opioïdes endogènes, et reflètent un mode de coping passif en réponse à des stimuli inévitables (Keay et Bandler, 2002; Lumb, 2004; dans Benarroch, 2006).

Les colonnes latérales et ventrolatérale de la SGPA pourvoient des influx descendants à différentes destinations dans la formation réticulée et la moelle ventro médiale, qui détermineront les réponses cardiovasculaires et la modulation de la douleur. La SGPA latérale projette vers des neurones excitateurs sympathiques de la formation réticulée rostrale, et la SGPA ventrolatérale projette fortement à la région contenant les neurones pré moteurs cardiaques, de même qu'au raphé médullaire. Ces dernières projections contribuent à l'inhibition sympathique, mais aussi plus spécifiquement à la modulation de la sensation de douleur. La SGPA, via la moelle ventro médiale et le noyau du raphé magnus exerce un contrôle modulateur sur le relai nociceptif situé au niveau de la corne dorsale en diminuant la réponse des neurones du noyau trigéminal (Bartsch et al., 2004, Knight et al., 2002, dans Benarroch, 2006).

L'hypothalamus participe aussi à la modulation de la douleur par plusieurs de ses composantes qui contribuent au contrôle autonome. Ces composantes projettent vers les régions autonomiques impliquées dans le contrôle de la douleur, situées dans le tronc cérébral, la SGPA, le NPB, le NTS, la formation réticulée et le raphé, de même que vers la corne dorsale et les noyaux autonomiques préganglionnaires. La région postérieure de l'hypothalamus (RPH) a une influence sur le cycle sommeil – éveil, la faim, le contrôle autonome et la modulation nociceptive. La stimulation de la région postérieure de l'hypothalamus soulage les céphalées (Franzini et al., 2003; Leone et al., 2005; dans Benarroch, 2006). Des projections excitatrices provenant de cette zone, vers la formation réticulée augmentent la décharge sympathique, et des projections parallèles vers le NTS et le noyau ambigu régulent le baroréflexe. Enfin, d'autres projections rejoignent des structures impliquées dans le relai des influx nociceptifs, dont la SGPA, et des couches des cornes dorsales de la moelle où aboutissent et convergent les sensations de douleur et les sensations viscérales. D'autres projections de l'hypothalamus rejoignent les noyaux autonomiques; NPB, NTS, noyau ambigu, formation réticulée. Des influx vers le NTS et le noyau ambigu régulent les réponses du baroréflexe (Benarroch, 2006).

Ces données expriment que la sensation de douleur, sa modulation, et le contrôle autonome sont des processus intégrés. Plusieurs régions du cerveau reçoivent des influx convergeant nociceptifs et viscérosensoriels et contiennent les groupes de neurones qui initient les réponses autonomiques, antinociceptives et comportementales à ses stimuli (Benarroch, 1993; Saper, 2002; dans Benarroch, 2006). Nous avons révisé des relations extensives entre les systèmes nociceptif et autonome au niveau du système nerveux central et périphérique. L'intégration des influx viscéraux et nociceptifs est ainsi effectuée par le réseau complexe des structures de contrôle du SNA. Ses composantes identifient l'information nociceptive et viscérale convergente depuis la corne dorsale de la moelle, pour la convoyer par relais multiples aux différentes structures qui la moduleront et lui attribueront ultimement sa signification particulière à la conscience; en une perception sensorielle et émotionnelle. La multiplicité de ces interactions reflète probablement la complexité inhérente à l'expérience de la douleur chez l'homme, cependant que la contribution précise de chacune de ces structures à la genèse de la sensation douloureuse soit encore mal comprise (Perrot et Villanueva, 2001). L'étude de la perception de la douleur et de sa mesure requière d'observer les indices d'activation autonome qui témoignent de ces processus.

2.5.3 L'intervention du système nerveux autonome dans l'expérience de la douleur

Les différences individuelles d'interprétation de l'information algique peuvent impliquer plusieurs niveaux de modulation. Du champ récepteur aux voies nociceptives, et aux processus motivo-affectifs, les caractéristiques psychologiques et émotionnelles jouent un rôle primordial dans la perception de la douleur. Parmi des facteurs multiples, l'état émotionnel, voire l'influence du milieu socioculturel affectent les dispositions modulatrices de processus cognitifs qui agissent sur la perception de la douleur. Confronté ainsi à autant de variables dépendantes, les difficultés d'étude qui entourent la mesure de la douleur s'avèrent considérables compte tenu de la multitude et de la complexité des mécanismes supra-spinaux activés.

Plusieurs études s'intéressent au rôle du SNA dans l'expérience de la douleur, dont particulièrement, l'exploration de mécanismes encore imprécis qui sous-tendent son influence. Des indices ont été détectés dans l'observation de changements physiologiques spontanés, recréés expérimentalement en recherches animales. Il en est ainsi dans le cas de recherches sur l'hypertension artérielle et la réduction concomitante de sensibilité à la douleur (Maixner et al., 1982, 1984; Sheps et al., 1992). L'analgésie associée à cette condition a été documentée par

plusieurs études qui relèvent de l'intervention d'une adaptation altérée des barorécepteurs cardio-pulmonaires, détecteurs dans la régulation autonome de la pression artérielle.

2.5.4 L'exemple d'intégration de la douleur par le SNA cardiovasculaire

Les afférences des barorécepteurs se terminent au NTS, dont la stimulation induit une antinociception, comme d'ailleurs celle d'autres structures supérieures du SNC impliquées dans le baroréflexe (locus coeruleus, subcoeruleus) (Aicher et Randich, 1990; Jones, 1990; Miller et Proudfit, 1990; dans Ghione, 1996). En aval du NTS, Randich et al., (1990; dans Ghione, 1996) ont provoqué une antinociception par la stimulation d'afférences vagales provenant de plusieurs régions du bulbe participant à l'activité du baroréflexe et au tonus vasomoteur. En amont, Watkins et al. (1990; dans Ghione, 1996) ont dévoilé une antinociception médiée par le circuit; barorécepteur – NTS – hypothalamus paraventriculaire. Tel un trajet réversible, ces structures impliquées dans la modulation de la douleur ont aussi une influence sur la pression sanguine. La substance grise périaqueducatale (SGPA), dont la stimulation est reconnue procurer une analgésie, est aussi une structure importante d'intégration des réactions autonomiques et somatiques. La stimulation sélective d'aires de la SGPA peut avoir un effet facilitateur ou atténuateur du baroréflexe (Bonica et al., 1990; Inui et al., 1994; Nosaka et al., 1993; dans Ghione, 1996).

Le signal engendré par les barorécepteurs et dirigé vers les centres de contrôle cardiovasculaire sera distribué par plusieurs carrefours à diverses structures neurales centrales, qui stimulées, empreindront de ce signal de leurs influences spécifiques respectives. À l'origine, les afférences parasympathiques qui proviennent du noyau vagal du barorécepteur artériel et les afférences sympathiques qui proviennent de récepteurs du cœur parviennent au noyau du tractus solitaire. Le NTS interconnecte des neurones du système nerveux autonome à des neurones de la formation réticulée. La partie rostrale de la formation réticulée est décrite comme l'autorité du système nerveux autonome, à partir de laquelle des afférences ascendantes rejoignent le cortex insulaire latéral et préfrontal (Claps et Torrealba, 1988; Torrealba et Claps, 1988; dans Talman et Kelkar, 1993; Rohen, 1978; dans Rau et Elbert, 2001). Des projections du NTS rejoignent plusieurs sites : des neurones parasympathiques préganglionnaires dans le noyau moteur du vague, des neurones préganglionnaires sympathiques dans le noyau ambigu, et des neurones de la moelle ventro-latérale qui régulent le système cardiovasculaire en modulant l'activité de cellules sympathiques (Amendt et al., 1979; Brown et Guyenet, 1984; Cabot et al., 1979; Loewy et Burton, 1978; McCall, 1988; Ross et al., 1984; dans Talman et Kelkar, 1993). De provenance

supérieure, le cortex cérébral projette soit directement vers le NTS, soit indirectement par l'entremise du système limbique, de l'hypothalamus ou du noyau parabrachial (Saper, 1982; Swanson, 1982; Sawchenko et Swanson, 1983; dans Talman et Kelkar, 1993).

En parallèle, l'hypothalamus reçoit des influx directs du NTS, mais aussi de l'information viscérale en provenance du thalamus, qui reçoit les influx des barorécepteurs qui ont transité par la formation réticulée. Une connexion entre le thalamus et le cortex insulaire, qui agit en médiateur des réflexes viscéraux importants, est considérée comme le lien possible avec la perception consciente des sensations viscérales (Rutecki, 1990; Elbert et Schandry, 1998; dans Rau et Elbert, 2001). L'information cardiovasculaire spécifique rejoint des aires corticales principalement via l'axe thalamus – l'hypothalamus – tégument. Le cortex préfrontal, l'insula, et les aires somatosensorielles exercent ensuite des influences spécifiques sur le comportement cardiaque (Rau et Elbert, 2001).

La perspective générale de ces échanges indique une nette intégration des centres impliqués dans la modulation de la douleur et la régulation cardiovasculaire. Les régions impliquées dans ces fonctions peuvent être considérées comme des composantes d'un large système interconnecté distribué à même le système nerveux central; «le réseau autonome central» comprenant l'insula, le cortex cingulé antérieur, l'amygdale, l'hypothalamus, la SGPA, le noyau parabrachial, le noyau du tractus solitaire, et la formation réticulée de la moelle ventrolatérale (Benarroch, 1993; dans Ghione, 1996; Benarroch, 2006). L'antinociception associée à la pression sanguine pourrait être attribuable à une atténuation de la transmission de l'influx nociceptif provenant d'influences inhibitrices des structures du bulbe impliquées dans la régulation cardiovasculaire et dans la modulation de la douleur. Ces structures sont extensivement liées fonctionnellement à même le réseau d'adaptation autonome (Ghione, 1996). Ainsi la relation entre hypertension et antinociception dépend d'un lien central entre la régulation de la douleur et régulation de la pression (Pickering, 2003).

La fonction du mécanisme est hypothétique. Il pourrait être associé à un processus de réduction de perception de la douleur dans des conditions environnementales stressantes, où la perception de la douleur deviendrait un facteur distrayant à une adaptation rapide ajustée aux contingences du moment. Cette hypothèse réfère au phénomène «d'analgésie induite par le stress», rapportée dans plusieurs situations stressantes naturelles : confrontation agressive, exercice physique intense, activité sexuelle, et stress mental. L'activation émotionnelle et les stimuli douloureux élevant la

pression sanguine active le baroréflexe qui en retour réduit la perception de la douleur, agissant comme un signal interne d'ajustement des influx somatosensoriels. Mais encore, le mécanisme liant nociception et baroréflexe pourrait être un système permettant de contrôler un niveau de pression sanguine excessive puisque ce phénomène pourrait représenter un aspect particulier d'une capacité du baroréflexe d'inhiber le système nerveux central. Lorsqu'une excitation sensorielle ou émotionnelle intense augmente fortement la pression, le système nerveux central inhibé entraînerait une inhibition sympathique favorisant la restauration d'un niveau de pression acceptable (Dworkin et al., 1994, dans Ghione, 1996). Ce mécanisme pourrait représenter une facette d'un système complexe coordonnant les réponses générales d'adaptation de l'organisme au stress (Zamir et Maixner, 1986; dans Ghione, 1996).

2.5.5 Vers l'observation «objective» de la douleur via le système nerveux

Un patient affecté de douleur vit une expérience émotionnelle désagréable dont il est difficile d'en dissocier les composantes neurophysiologiques et psychologiques. Si les témoignages ou rapports de perception demeurent des outils fondamentaux d'évaluation de la douleur, d'autres avenues d'observation du phénomène ont été développées et permettent d'obtenir des mesures les plus objectives quantifiant la douleur, en observant à la fois ses manifestations neurophysiologiques et son activité cognitive corollaire au niveau du système nerveux central. La tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) sont des instruments qui ont permis de révéler l'activation corticale et sous-corticale par variations du débit sanguin cérébral régional pendant une stimulation nociceptive, et d'en identifier les structures activées. Bien que sensibles aux variations méthodologiques, ces techniques ont pu soulever des questions fondamentales quant aux déterminants structuraux, sensoriels et cognitifs, dont l'activation est mesurée en condition de douleur. Ainsi, l'observation d'une activation systématique du cortex cérébral en présence d'une stimulation nociceptive a motivé l'investigation de la relation entre le niveau d'activation observée et l'intensité subjective de la douleur. L'augmentation relative du débit sanguin cérébral régional témoigne d'une augmentation de l'activité neuronale, ou du recrutement d'une plus grande population de neurones, qui traduisent l'expérience d'une douleur plus intense. Ainsi, il a été observé que les variations du débit sanguin cérébral régional présente une corrélation plus forte avec les évaluations subjectives de la douleur qu'avec la température appliquée en stimulations nociceptives; indiquant que l'activité corticale reflète davantage la perception de la douleur que l'intensité physique de la stimulation (Rainville et al., 2002).

Il est aussi possible d'étudier l'activation de structures du système nerveux autonome participantes dans la perception de la douleur par voie d'analyse d'enregistrements physiologiques conventionnels (Cacioppo et al., 2000). Des techniques récentes issues du raffinement d'enregistrements physiologiques non-invasifs ont permis d'établir la caractérisation des réponses sympathiques et parasympathiques en fournissant des moyens de différencier les effets respectifs des influences autonomes, particulièrement sur la fonction cardiaque. En effet, contrairement à la plupart des tissus qui ne répondent qu'à un type de stimulation autonome, sympathique ou parasympathique, les cellules pacemaker cardiaques répondent aux deux, comme d'ailleurs seuls quelques organes en sont capables (iris, cœur, vessie) (Cahana et Forster, 2005).

Des méthodes ont été développées afin d'observer la contribution des processus autonomes impliqués notamment dans la régulation de la fonction cardiaque (*Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*; Malik et al., 1996) et d'obtenir des marqueurs quantitatifs fiables de l'activité autonome. Ces marqueurs ont augmenté significativement la sensibilité et la spécificité des mesures de l'activité autonome et permettent d'isoler l'implication autonome au moment synchrone à une condition expérimentale. Ces techniques procurent des estimations de la contribution relative des divisions sympathique et parasympathique par l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque (VRC). L'influence relative des deux branches du SNA déterminera le rythme cardiaque. Mais d'autres facteurs physiologiques peuvent aussi exercer une influence dans cette «balance» autonome; notamment la pression sanguine et le rythme respiratoire (Lewis, 2005). L'analyse de la VRC procure un moyen d'investigation non-invasif de la dynamique d'influences de paramètres physiologiques, que l'on peut comparer à des variables psychologiques. Utilisée dans un contexte expérimental contrôlé avec des sujets en santé, en condition de repos, elle pourvoit une évaluation fonctionnelle fiable du SNA (Sandercock et al., 2005). Ce sont ces méthodes expliquées plus en détails ultérieurement qui ont été utilisées dans notre étude, visant à évaluer les expressions du système nerveux autonome dans la perception de la douleur par l'entremise de la réponse cardiaque.

2.6 Physiologie cardiaque: témoin privilégié de la régulation autonome

Les mesures les plus aisément accessibles pour évaluer l'action du système nerveux autonome consistent à enregistrer son influence sur l'activité cardiaque. En effet, on peut extraire des

fréquences cardiaques les influences sympathiques et parasympathiques sur le rythme de travail du cœur. Il convient de réviser les phénomènes physiologiques qui engendrent le rythme des battements de l'organe, et ensuite, ceux qui les modules.

2.6.1 Le rythme cardiaque intrinsèque

Le cœur, moteur central de la circulation sanguine, est un organe composé d'un tissu doté d'une autonomie fonctionnelle physiologique propre soutenant la base de sa fonction. En effet, certaines cellules du muscle cardiaque ont des propriétés autorythmiques, c'est à dire capables d'une auto-excitation spontanée créant des contractions cellulaires rythmiques. Localisées dans des zones spécifiques du cœur, des ensembles de cellules spécialisées sont rassemblées en régions formant un tissu spécialisé, situées dans l'épaisseur du muscle cardiaque. Les cellules composant ces tissus s'auto-stimulent de l'une à l'autre par contact de voisinage. La dépolarisation d'une cellule est transmise de proche en proche aux cellules adjacentes par l'entremise des jonctions des membranes cellulaires reliant les cellules entre elles pour composer un tissu homogène. Les propriétés physiques des jonctions intercellulaires permettent la transmission des fréquences de rythme par l'induction rapide de la dépolarisation d'une cellule à l'autre. (Vander et al., 2004). Lorsqu'isolées expérimentalement, ces cellules n'expriment pas un même rythme synchronisé de dépolarisation. Parmi elles, certaines présenteront des fréquences autonomes de dépolarisation plus rapides que d'autres. Le rythme origine de la cellule la plus rapide du tissu. Elle imposera par contact sa fréquence autonome de dépolarisation à l'ensemble des cellules devenues solidaires en un rythme partagé pour finalement imprégner ce rythme commun à l'ensemble du tissu spécialisé.

Plusieurs régions du cœur sont pourvues de ce type de tissu spécialisé. La région au rythme inhérent le plus rapide du cœur, logée dans la paroi auriculaire droite supérieure, compose le nœud (ganglion nerveux intracardiaque) sinuso-auriculaire (SA). Sa fréquence de dépolarisation en fait l'entraîneur – ou pacemaker – de rythme du tissu cardiaque entier, imprégnant son influence chronotrope à l'organe. Il produit sont influx rythmique sans influence extérieur. Il propage d'abord son rythme de contraction aux cellules myocardiques environnantes de l'oreillette, de cellule en cellule. Mais aussi, par un faisceau de fibres spécialisées reliant les oreillettes qui conduit cet influx vers l'oreillette gauche, pour l'entraîner à la même fréquence rythmique de dépolarisation, assurant ainsi la contraction simultanée des oreillettes par la dispersion périphérique simultanée de la même onde d'impulsion au travers le myocarde

auriculaire (Vander et al., 2004). Un second nœud auriculaire; le ganglion postéro-auriculaire (PA) situé dans une couche de tissu adipeux sur la surface rostrale-dorsale de l'oreillette droite, a aussi une influence chronotrope partagée avec le nœud SA, dans un système de projections interactives interganglionnaires participant à un système nerveux cardiaque intrinsèque intracardiaque (Ardell, 1994; Armour, 1999; dans Gray et al., 2004).

Une autre zone du muscle cardiaque est pourvue de tissu autorythmique. Située au niveau apical de l'oreillette droite, à proximité du septum interventriculaire, le nœud auriculo-ventriculaire (AV) reçoit du tissu de l'oreillette l'onde d'excitation initiée plus haut par le nœud SA. L'onde se propage du nœud SA au nœud AV par les cellules myocardiques non spécialisées. Un faisceau de fibres conductrices le quitte en direction de l'apex du cœur, le long du septum interventriculaire. Il sert ainsi à conduire et distribuer l'excitation avec un léger retard vers les ventricules, car ceux-ci sont isolés des oreillettes à leur surface mitoyenne par un tissu conjonctif non conducteur. Alors que les cellules ventriculaires se dépolarisent à l'arrivée de l'onde d'excitation, les cellules auriculaires sont re-polarisées, à nouveau disponibles pour une dépolarisation. Cette dynamique de dépolarisation-repolarisation initiée par le nœud SA confère à l'ensemble du myocarde humain un rythme intrinsèque de 90 à 105 battements / minute (Shaver et al., 1969; dans Talman et Kelkar, 1993; Cacioppo et al., 2000). Cependant, le rythme cardiaque moyen au repos compte entre 60 et 80 battements / minute. Cette restriction de fréquence est déterminée par contrôle nerveux du cœur du SNA.

2.6.2 Innervation du cœur

L'innervation du cœur est assurée par l'entremise de nerfs efférents du SNA qui lui assujettissent son contrôle prépondérant sur son activité spontanée. Des fibres effectrices de la division parasympathique du SNA établissent des liens synaptiques aux nœuds SA et AV, et des fibres du SNA sympathique font de même à la surface de l'organe. Les terminaisons des réseaux nerveux sympathique et parasympathique sont anatomiquement intriquées à la surface comme à même le myocarde, résultant en une relation complexe de coactivation (Berntson et al., 1991). Les influences cardiaques des nerfs vagues et sympathiques reflètent cette interdépendance des deux systèmes, qui se manifeste d'ailleurs aussi avec plusieurs terminaisons respectives partageant une même gaine de Schwann (Randall et Armour, 1977; dans Talman et Kelkar, 1996).

Les fibres préganglionnaires parasympathiques proviennent du noyau ambigu et du noyau moteur du nerf vague, et parviennent à l'organe via le nerf vague ipsilatéral, pour se concentrer dans le nœud SA et dans le nœud AV (Gray et al., 2004). Le nerf vague droit innerve principalement le nœud SA, alors que le nerf vague gauche innerve le nœud AV, bien qu'il puisse y avoir superposition des fibres. Le myocarde auriculaire est aussi innervé par des efférences vagales, alors que le myocarde ventriculaire est moins riche en innervation parasympathique (Zang et al., 2005). Les fibres effectrices sympathiques proviennent de la moelle aux niveaux thoraciques 4-5 et font synapse aux ganglions cervicaux avant de rejoindre le cœur où elles sont davantage distribuées en surface des oreillettes et des ventricules; les nerfs sympathiques droits rejoignent le nœud SA, alors que les nerfs gauches innervent le nœud AV (Hopkins, 1987; Hopkins et Armour, 1982; Ellison et Williams, 1969; James et Spence, 1966; Kent et al., 1974; Randall, 1984; Shore et Cohn, 1958; dans Talman et Kelkar, 1993; Zang et al., 2005). Cependant, le nœud SA est plus largement responsable de la médiatisation des effets parasympathiques sur le rythme cardiaque. Le blocage de ce nœud résulte en une inhibition complète de la bradycardie vagale (Ardell et Randall, 1986; Gatti et al., 1995; Thompson et al., 2000; dans Gray et al., 2004).

En retour, le SNC est informé des paramètres physiologiques de l'organe par l'entremise du nerf vague et de fibres sympathiques qui reçoivent des influx des mécanorécepteurs et chémorécepteurs localisés dans les oreillettes, les ventricules, les vaisseaux coronaires et le péricarde (Levy et al., 1981; Malliali, 1982; dans Talman et Kelkar, 1996). Ces fibres parasympathiques aboutissent au NTS (Kalia et Mesulam, 1980; dans Talman et Kelkar, 1996). Les afférences externes du cœur proviennent des barorécepteurs de l'arc aortique et des sinus carotidiens via les nerfs vague et glossopharyngien pour rejoindre le NTS (Claps et Torrealba, 1988; Torrealba et Claps, 1988; dans Talman et Kelkar, 1996). Les afférences sympathiques proviennent des ganglions thoraciques T1-T5, voyagent par la moelle vers le thalamus et projettent au NTS et d'autres noyaux cardiovasculaires (Blair, 1986; Blair et Thomson, 1991; Oldfield et McLachlan, 1978; Vance et Bowker, 1983; dans Talman et Kelkar, 1996). Le NTS intègre l'information cardiovasculaire et l'information provenant d'autres viscères via les nerfs vague et glossopharyngien (Ciriello et Calaresu, 1981; Claps et Torrealba, 1988; Claps et al., 1989; Spyer, 1989; dans Talman et Kelkar, 1996). Cette information est transmise au noyau moteur dorsal du vague (NDV) et au noyau ambigu (NA) adjacent dont l'action est inhibitrice sur la fonction cardiaque en vue de réduire la pression sanguine. Le système de modulation de la pression sanguine : barorécepteur → NTS → NDV → NA → cœur, forme la boucle du

baroréflexe. Le baroréflexe est le système de rétroaction négatif qui réagit aux changements de pression artérielle en modifiant la période cardiaque (Diaz et Taylor, 2006). Cette information est également acheminée vers les centres supérieurs par le relai du NTS (Brownley et al., 2000; dans Cacioppo et al., 2000).

2.6.3 Modulation centrale du rythme cardiaque

L'impulsion du nœud SA est constamment modulé. La réduction de la fréquence intrinsèque à la fréquence physiologique dépend d'un processus inhibiteur du nœud SA. Cette différence entre la fréquence spontanée du nœud SA et le rythme cardiaque réel dépend de mécanismes de contrôle extérieurs au cœur. La modulation du rythme cardiaque est l'effet d'influences complexes de facteurs extrinsèques, nerveux et endocriniens, qui adaptent le travail du cœur aux besoins fonctionnels de l'organisme. Toutefois, l'influence instantanée sur l'organe relève de la transmission nerveuse. La fréquence cardiaque, principal facteur d'adaptation du débit, est soumise au contrôle du SNA, et immédiatement modulée. Du tronc cérébral partent les deux branches efférentes du SNA, sympathique et parasympathique, qui ont des effets opposés sur la fréquence de battement: une stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque et la contractilité des fibres myocardiques, tandis qu'une stimulation parasympathique, principalement à destination du pacemaker sinusal, ralentit le cœur. Une stimulation des nerfs sympathiques a pour effet d'augmenter l'activité cardiaque, la contractilité du myocarde, tout en dilatant les artères coronaires, et contrôlant l'irrigation sanguine périphérique. Le système sympathique peut augmenter le rythme cardiaque (tachycardie), contrôler le débit cardiaque et la pression artérielle. À l'inverse, une stimulation parasympathique du cœur via une décharge du nerf vague au pacemaker SA, diminue l'activité cardiaque en contractilité et en rythme tout en resserrant les artères coronaires. La stimulation du nerf vague provoque une bradycardie, un blocage de conduction auriculo-ventriculaire (AV), et une réduction de la contractilité du myocarde (Randall et al., 1996; dans Gray et al., 2004). L'interactivité entre les nœuds SA et PA interpose le contrôle périphérique parasympathique du cœur (Gray et al., 2004). La modulation exercée par l'action réciproque des branches sympathique et parasympathique sur un même organe signifie que l'action d'un nerf rehausse celle d'un autre. Ce mécanisme autonome provoque des changements fonctionnels immédiats et amplifie l'efficacité du contrôle nerveux sur l'organe cible. Cela s'exprime par la réciprocité entre les décharges vagales et sympathiques dans les fluctuations pulsatiles du cœur. La suppression de l'innervation sympathique et parasympathique

par blocage pharmacologique donne la fréquence de dépolarisation spontanée du nœud SA, voisine de 90 à 105 chez l'homme (Bassand, 2001).

L'action des branches du SNA est de trois types : (1) action sur la fréquence cardiaque, soit par modification du rythme du pacemaker, soit par modification de la vitesse de transmission de l'influx électrique dans la paroi du cœur ; (2) action sur la puissance de la pompe, soit directement sur la vitesse de contraction des fibres musculaires, soit sur la tension et la relaxation de ces fibres ; (3) action enfin sur les résistances périphériques : vasoconstriction ou vasodilatation (Clairambault et al. 1997; Bestel et al. 2000). L'aspect anatomique imprègne aussi un effet sur le délai de transmission différent des deux voies du SNA. La voie parasympathique part directement du centre encéphalique pour ne faire relais que dans la paroi même du cœur (le neurone post ganglionnaire est ainsi très court), tandis que la voie sympathique fait relais très tôt dans les ganglions sympathiques para vertébraux, éloignés du cœur. Or les fibres préganglionnaires sont myélinisées, et transmettent les impulsions électriques beaucoup plus rapidement que les fibres post ganglionnaires, qui ne le sont pas ou peu. Il résulte de ces considérations anatomiques qu'on peut considérer la voie sympathique comme une voie à retard par rapport à la voie parasympathique (Clairambault et al. 1997). Ces voies ont des temps d'action très différents : la voie sympathique, cardio-accélétrice, est efficace en une dizaine de battements cardiaques, tandis que le délai d'action du vague transmis par la voie parasympathique est très court, quasi instantanée; de l'ordre du battement cardiaque (on parle de "coup de frein vagal") (Bestel et al. 2000).

La synapse neuro-effectrice cardiaque a des neuromédiateurs différents dans les deux voies, qui participent à la rapidité relative d'action et au résultat sur l'organe: l'influence neurophysiologique du système nerveux parasympathique sur le cœur procède par une relâche d'acétylcholine par le nerf vague. L'acétylcholine inhibe l'hyperpolarisation activé par les tissus pacemakers et initie une dépolarisation diastolique "lente", par comparaison au rythme intrinsèque du pacemaker. Le tonus parasympathique ralentit ainsi la fréquence sinusale et la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire (Levy et Martin, 1979; dans Talman et Kelkar, 1993). Lorsque l'organisme est au repos, l'influence parasympathique est dominante; le tonus vagal prévaut, et les variations de période cardiaque dépendent grandement de la modulation vagale, bien que les activités vagale et sympathique interagissent constamment (Levy, 1971; Chess et al., 1975; dans Malik et al., 1996).

D'autre part, l'influence du système nerveux sympathique sur le rythme cardiaque opère par une relâche d'adrénaline et de noradrénaline qui engendre une activation des récepteurs β -adrénergiques, résultant en une accélération de la dépolarisation diastolique au pacemaker et au nœud AV. La stimulation affecte toutes les formations du tissu nodal, nœuds, faisceau et réseau de His-Purkinje (Levy et Martin, 1979; dans Talman et Kelkar, 1993). Contrairement aux processus cholinergiques vagues, cet effet persiste plus longtemps car la recapture et la diffusion de la noradrénaline est lente (Kopin et al., 1962; dans Talman et Kelkar, 1993). Toutefois, l'activation des influences parasympathiques surpassent les influences sympathiques. D'abord, parce-que la synapse noradrénergique est plus lente que la synapse acétylcholinergique. Ensuite, il existe des mécanismes de réduction de la noradrénaline relâchée lors de l'activation sympathique, de même qu'une atténuation cholinergique de la réponse à un stimulus adrénérgique (Clairambault et al. 1999). Cet effet participe au tonus cardio-modérateur vagal à l'état basal.

La physiologie des réponses cardiaques aux deux systèmes dépend des neurotransmetteurs relâchés et diffère ainsi en rapidité d'enclenchement et en durée d'activation. Une réponse sympathique s'exprime après 1 à 3 seconde de latence, et se maintient plus longtemps pour revenir au niveau de base en environ 20 secondes, par comparaison à une réponse vagale qui s'exprime après 200 msec de latence, pour un effet maximal à d'environ 400 msec. La réponse cardiaque à une activation parasympathique est donc rapide; une décharge vagale produit un effet maximal en approximativement 0,5 seconde, avec un retour au niveau de base à l'intérieur d'une seconde (De Boer et al., 1985; Smosen et al., 1991; Spear et al., 1979; dans Berntson et al., 1997). La noradrénaline du système sympathique lentement inactivée, alors que l'acétylcholine du système parasympathique rapidement réduite, en 2,5 secondes, induisent des changements de perméabilité des membranes, accélérant ou retardant le seuil de dépolarisation cellulaire, d'où les variations de rythme de dépolarisation (Brown et Eccles, 1934; Jalife et Moe, 1979; Levy et Martin, 1979; Levy et al., 1966; Löffelholz et Pappano, 1985; Kopin et al., 1962; dans Talman et Kelkar, 1996).

2.6.4 Le baroréflexe : principal mécanisme de modulation du rythme cardiaque

Des composantes neurologiques servent à adapter rapidement les fonctions organiques aux changements de comportement en fonction des changements de l'environnement, et assurent la coordination du travail cardiaque essentielle à l'adaptation rapide. L'activation compensatoire

s'effectue presque instantanément par l'action du SNA. Un système complexe de récepteurs nerveux disséminés autour et à même des organes coordonne l'activité cardio-pulmonaire en permanence. L'intégration des influences du SNA implique des systèmes réflexes qui pilotent le travail de l'organe en dosant les influx sympathiques et parasympathiques, pour l'adapter selon les besoins fonctionnels immédiats de l'organisme. Ces réflexes sont les mécanismes déterminants qui effectuent la répartition des influences du SNA. Ils dictent en conséquence les variations au rythme cardiaque, de sorte que la mesure de ces variations permet d'en déduire la source autonome prédominante.

Le niveau d'activité cardiaque sympathique ou parasympathique est modulé en réponse des stimuli provenant des mécanorécepteurs artériels et cardio-pulmonaires. L'arc réflexe du système des barorécepteurs cardiovasculaire est déclenché par la stimulation de deux types de mécanorécepteurs : d'une part, des récepteurs spécialisés de la pression sanguine (barorécepteurs), situés dans le sinus carotidien et la crosse aortique, dont les afférences cheminent via les nerfs crâniens IX et X, et des récepteurs volumétriques d'autre part, localisés dans la région cardio-pulmonaire, dont les afférences proviennent du nerf vague (X). Les barorécepteurs sont sensibles à une augmentation de la pression artérielle, alors que les récepteurs volumétriques sont sensibles à l'accroissement du volume vasculaire lors d'une augmentation du débit cardiaque (Guyton, 1996). Chez l'humain, les débits sympathiques et parasympathiques vers le nœud SA sont principalement influencés par les barorécepteurs artériels (Abboud et Thames, 1983; dans Talman et Kelkar, 1996).

Les tonus sympathiques et parasympathiques fluctuants sont normalement transmis de façon continue, assurant ainsi la stimulation continue des organes internes. Un tonus persistant permet à chacun de ces systèmes d'exercer un contrôle positif ou négatif sur l'organe cible, selon l'augmentation ou la réduction relative de la fréquence des influx efférents. Un équilibre entre la fréquence des influx sympathiques et la fréquence de stimulations parasympathiques maintiendra le rythme cardiaque moyen entre soixante et quatre-vingt pulsations par minute. Ce qui fait que le rythme cardiaque est dominé par l'activité cardio-inhibitrice du système parasympathique, adapté en réponse aux barorécepteurs (Heymans et Neil, 1958; dans Mendelowitz, 1999).

La relation de l'activité d'influence entre les deux systèmes n'est pas inversement proportionnelle, c'est à dire qu'elle n'est pas exclusivement celle d'une réciprocité autonome. À tous moments, le statut fonctionnel précis du cœur peut refléter des interactions réciproques ou

non-réciproques entre les deux divisions autonomiques (Brownley et al., 2000; dans Cacioppo et al., 2000). L'activation des deux divisions du SNA peut varier réciproquement, co-activement, ou indépendamment (Bernston et al., 1991). Les modèles de régulation cardiaque incluent la possibilité d'une co-activation, co-désactivation en plus de la relation classique d'interaction réciproque entre les divisions autonomiques (Kollai et Koizumi, 1979; dans Paton et al., 2005; Bernston et al., 1994). Le blocage expérimental de l'influx sympathique provoque une bradycardie; un blocage de l'influx vagal résulte en une tachycardie, et le blocage simultané des deux influx augmente la fréquence cardiaque jusqu'à la fréquence de décharge intrinsèque du nœud SA, qui n'est alors plus altéré spontanément (absence de variabilité du rythme) ni en réponse à des stimuli (Shaver et al., 1969; dans Talman et Kelkar, 1996). Par contre, une augmentation concomitante de l'activité des deux systèmes produit une décélération cardiaque; signifiant une tendance prédominante d'influence parasympathique sur le cœur. Une augmentation du rythme cardiaque peut être attribuée indépendamment à une augmentation de stimulation sympathique, ou, à une diminution de stimulation parasympathique, ou encore à une combinaison de ces phénomènes. Dans des conditions physiologiques particulières, on peut observer une co-activation, c'est-à-dire une intensification simultanée du trafic d'impulsions dans les deux voies, comme c'est le cas dans une réponse réflexe des nocicepteurs somatiques (Paton et al., 2005).

Si les activités des divisions tendent à être mutuellement antagonistes, leur arrangement structurel fait en sorte que le système parasympathique peut inhiber les stimulations du système sympathique avant la synapse au tissu cardiaque (Levy, 1977; dans Cacioppo et al., 2000). L'effet chronotrope de l'influx parasympathique - déterminant le rythme cardiaque ultime - varie inversement selon l'amplitude et la durée d'un influx sympathique incident (Henning et al., 1990; Levy, 1977; Yang et Levy, 1992; dans Brownley et al., 2000). Généralement, l'activité du système parasympathique contribue davantage au rythme cardiaque moyen, et particulièrement aux variations du rythme cardiaque (Chess et al., 1975; Katona et al., 1982; Weinberg et Pfeifer, 1986; Wheeler et Watkins, 1973; dans Brownley et al., 2000).

2.6.5 Balance sympathique / parasympathique cardiaque

L'effet relatif simultané des divisions du SNA forme le contrôle nerveux du cœur. De la sorte, la fréquence cardiaque résultante (l'effet net) à quelques moments est le résultat complémentaire de l'action oscillante des deux divisions; c'est-à-dire d'une balance entre les effets cardio-

modérateurs de la décharge parasympathique et les effets cardio-accélérateurs de la décharge sympathique (Guyton, 1996; Fallen, 2000). Le concept de «balance sympatho-vagale» réfère à l'état autonome traduit par cet équilibre dynamique de d'influence (Goldberger, 1999). Cette balance entre les deux branches autonomiques aide à réguler la stabilité électrique du myocarde; car une stimulation sympathique augmente la probabilité d'arythmie ventriculaire, mais le tonus vagal ralentit ou abolit la dépolarisation du nœud SA, diminuant la fréquence de décharge et augmentant la stabilité électrique, réduisant l'incidence de fibrillation ventriculaire et de tachycardie (Prystowsky et al., 1981; West et al., 1956; Stull et Mayer, 1979; dans Talman et kelkar, 1996). Des dérangements de la balance entre influx sympathiques et parasympathiques peuvent résulter en une instabilité électrique cardiaque et des anormalités du rythme cardiaque, traduits en signes électro-cardiographiques d'ischémie et d'arythmie. L'amplification de l'activité sympathique cardiaque est une cause établie de tachyarythmie ventriculaire (Schwartz, 1996; dans Paton et al., 2005). Même en absence de pathologie coronaire, ces signes sont associés avec une augmentation significative de mortalité (Dimant et Grob, 1977; dans Talman et Kelkar, 1996).

2.6.6 Influences psychophysiologiques sur les tonus autonomiques modulant la fonction cardiaque

L'influence de la branche sympathique fortement excitatrice peut être observée dans quelques états physiologiques, psychologiques, et parfois pathologiques, dans lesquels l'activité efférente sympathique semble excéder toutes restrictions, comme dans l'exercice soutenu, certaines émotions intenses, l'hypertension artérielle. Les changements cardiovasculaires sont générés par l'activation, ou l'inhibition, de réseaux spécifiques sympathiques et vagues. Un stress généré au niveau central peut induire des variations de rythme, voire des arythmies cardiaques. Un individu soumis à un stress inévitable de nature psychologique est sujet à des arythmies cardiaques (Guilleminault et al., 1984; Eliot et Buell, 1985; Lown, 1979; Natelson, 1991, Skinner, 1985; Cannon, 1942; Vordis et al., 1983; dans Talman et Kelkar, 1996). La réponse centrale à des stimuli peut produire des fluctuations de la période cardiaque et contribuer à des arythmies (Oppenheimer et al., 1990; Talman, 1985; Topaz et al., 1988; dans Talman et Kelkar, 1996; Talman et Kelkar, 1996).

2.6.7 Modulation cardiaque nerveuse d'adaptation rapide (à court terme)

Confronté à une augmentation soudaine des demandes physiologiques ou psychologiques, l'organisme répond par l'activation de composantes neurologiques du système nerveux central et périphérique et de systèmes endocriniens pour adapter l'organisme à une variété de stress et maintenir les fonctions physiologiques adéquates au devant du déséquilibre transitoire provoqué par le stress.

Les barorécepteurs sont des capteurs du SNA. Ils agissent comme les régulateurs homéostatiques vagues de la fonction cardiovasculaire, engagés par une élévation de la pression artérielle (barorécepteurs carotidiens) ou de la pression veineuse (barorécepteurs cardio-pulmonaires) (Brown, 1980; Korner, 1979; dans Randich et Maixner, 1984; Brownley et al., 2000). Ces récepteurs sensoriels contenant des afférences vagues sont localisés partout dans la région cardio-pulmonaire. Ils participent au contrôle réflexe de la circulation par le SNA. Un système réflexe provient de barorécepteurs artériels qui réagit aux variations de pression artérielles (baroréflexe). Un système équivalent veineux s'accomplit au niveau pulmonaire. Le système réflexe gère l'activité cardiaque en dosant les influx excitateurs influant sur l'organe (Randich et al. 1984). Les récepteurs cardio-pulmonaires exercent une inhibition tonique de l'influx sympathique provenant du système nerveux central. Ces récepteurs contiennent les fibres afférentes vagues qui contribuent au contrôle réflexe du flux sympathique de régulation cardiaque en réponse à des changements de volumes et pressions sanguines thoraciques. Des récepteurs sont situés dans l'artère carotide, l'artère pulmonaire, la veine cave, les oreillettes et les ventricules (Guyton, 1996; Brownley et al., 2000). Les récepteurs de chaque site sont capables de moduler l'influx sympathique central (Mancia et Donald, 1975; dans Minisi, 1998).

2.6.8 Manifestations du tonus autonome déterminées par le baroréflexe : variabilité de du rythme cardiaque en fonction de la pression

La fréquence cardiaque et la pression artérielle varient à tous instants. La pression varie continuellement de manière physiologique. Le barorécepteur carotidien est constamment activé en réponse aux fluctuations constantes de pression, déterminées par des changements de position, efforts, émotions, etc. Les barorécepteurs répondent à la pression artérielle moyenne comme à la pression instantanée au cours même du cycle cardiaque. Le centre cardio-vasculaire corrige les fluctuations trop brusques de pression en coordonnant l'activité cardiaque et vasomotrice

artérielle afin de contenir les oscillations de pression dans les limites physiologiques tolérables. Aussitôt stimulée, les décharges des barorécepteurs causent une décélération cardiaque immédiate et une hypotension indépendante de la bradycardie (Guyton, 1996). Le baroréflexe peut influencer la fonction cardiaque de trois différentes manières : (a) par une modification directe des influences des systèmes sympathique et parasympathique sur le myocarde, sur le nœud sinusal, sur le système de conduction, et sur le tonus vasomoteur périphérique. Mais aussi par effets indirects (b) sur l'éjection cardiaque qui suit les changements de la résistance vasculaire et (c) sur le pré-remplissage cardiaque influencé par des changements réflexes des capacités veineuses. Nous nous intéressons ici aux modifications directes des influences du SNA.

Nous pouvons identifier d'une manière simplifiée le système baroréflexe à une boucle de régulation d'un système dynamique avec les caractéristiques suivantes : une variable régulée (la pression artérielle) qui est maintenue autour d'une valeur fixe, des capteurs (les récepteurs) qui détectent les variations de la variable régulée et une variable (la fréquence cardiaque) qui rectifie les variations détectées (Guyton, 1991; dans Souza Neto et al., 2003). Une augmentation soudaine de la pression au-dessus du seuil d'excitation des barorécepteurs suscite l'augmentation de leur fréquence de décharge et enclenche le baroréflexe; ses influx rejoignent les centres vasomoteurs bulbaires qui induisent (1) un ralentissement du cœur en diminuant la fréquence de décharge sympathique et en augmentant la fréquence de décharge parasympathique; (2) un affaissement de la contractilité myocardique par une diminution de décharge sympathique sur la fibre cardiaque; (3) une inhibition vaso-motrice déterminant une vasodilatation artériolaire par diminution de décharge sympathique au muscle lisse des artérioles; (4) une dilatation veineuse par diminution de décharge sympathique au muscle lisse veineux. La résultante de ces actions est un débit cardiaque diminué (diminution de la fréquence et du volume systolique) et une résistance périphérique diminuée assurant un retour de la pression à la normale (Vander et al. 2004). Une augmentation ou une diminution de la pression artérielle modifie le signal provenant des barorécepteurs et engendre les ajustements nécessaires pour revenir à la valeur basale. Le fonctionnement de l'arc baroréflexe peut être défini à partir des courbes signal-réponse en termes de seuil, de sensibilité et de point d'équilibre. Le signal est en général le niveau de pression artérielle moyenne ou systolique. Cette action transitoire se traduit par un effet sympatho-inhibiteur global, où l'activité nerveuse sympathique est fortement réduite, et une augmentation marquée du tonus vagal (Aumont et al. 1995). Ces deux effets tendent à corriger l'anomalie tensionnelle initiale.

La variabilité de la pression à court terme comprend une composante irrégulière liée aux stimuli de l'environnement et une composante régulière propre au système cardiovasculaire, représentant 20 à 25% de la variabilité globale de la pression (Coca, 1994; dans Grosch et al., 2005). La variabilité spontanée de la pression est oscillatoire et peut être définie par trois sortes de variations différentes : L'oscillation cardiaque de la pression, déterminée par l'alternance systole – diastole du rythme cardiaque. L'oscillation respiratoire, liée à la modification du volume d'éjection systolique secondaire à l'influence mécanique de la respiration. Enfin, l'oscillation qui correspond à la résonance du baroréflexe (Coca, 1994; Andréjack et al., 1997; Pagani et al., 1996; dans Grosch et al., 2005). À court terme (c'est-à-dire des variations en quelques minutes), ces oscillations sont contrôlées ou régulées à plusieurs niveaux par le système nerveux central, par le baroréflexe, et par le chémoréflexe. Le baroréflexe artériel est le mécanisme physiologique autonome de première instance de gestion de la pression et du rythme cardiaque, battement à battement. Modulant la période cardiaque en fonction de changements transitoires subits de la pression pour atténuer ses fluctuations, c'est un des principaux mécanismes de contrôle à court terme de la fréquence cardiaque (Souza Neto et al., 2003). C'est donc un mécanisme de rétrocontrôle de la pression artérielle par lequel toute modification de la pression entraîne une variation opposée de la fréquence cardiaque (baroréflexe cardiaque) et des résistances périphériques (baroréflexe vasomoteur).

L'activité du barorécepteur se déclenche avec l'augmentation de la pression, pour diminuer à mesure que la pression atteint la valeur adéquate, et la maintient autour d'une valeur « normale ». Le seuil de stimulation du sinus carotidien est de 62 mmHg (Heymans et Neil, 1958; dans Davos et al. 2002). Au delà de ce seuil, il y a augmentation de la fréquence de décharge du nerf de Hering (au départ du barorécepteur) pour atteindre un maximum de fréquence de décharge autour de 180 mmHg (Guyton, 1996). Entre 80 et 180 mmHg, il y a une relation linéaire entre l'augmentation et la pression moyenne et l'augmentation de fréquence de décharge des barorécepteurs (Pelletier et al., 1972; dans Davos et al., 2002). Chez les individus normotendus, le baroréflexe est plus sensible à l'hypotension qu'à l'hypertension (Souza Neto et al., 2003). Dans la zone de pression normale (~100 mmHg) même une faible variation déclenche une forte réaction autonome réflexe (Guyton, 1996). Il y a ainsi un accroissement de fréquence de décharge à chaque systole du cycle cardiaque (Rau et Elbert, 2001). Les barorécepteurs réagissent au niveau de la pression, comme aux changements de niveau de pression. À part l'augmentation des pressions moyennes, le taux de changement de pression est un stimulus autant déterminant

puisqu'il influence le réflexe carotidien à des pressions moyennes inférieures (Schmidt et al., 1972; dans Davos et al., 2002). La fréquence de décharge du récepteur est plus forte si la pression change rapidement que si elle est stable. À pression élevée, le barorécepteur décharge à une certaine fréquence, et une augmentation supplémentaire de pression augmentera davantage la fréquence de décharge.

Ce rétrocontrôle a pour objectif de réguler de façon très rapide la pression sanguine et le maintient du niveau de pression autour d'une valeur moyenne en toutes circonstances. Le délai d'action du coup de frein vagal est quasi instantané, de l'ordre du battement. Cette rapidité parasympathique tient d'explications d'ordre anatomique et biochimique: la voie parasympathique part directement du centre encéphalique pour ne faire relais que dans la paroi même du cœur; le neurone post-ganglionnaire est ainsi très court, et les fibres pré-ganglionnaires, myélinisées, transmettent les impulsions beaucoup plus rapidement que les fibres post-ganglionnaires, qui ne le sont peu ou non-myélinisées. De plus la synapse neuro-effectrice cardiaque agit par l'action de neuromédiateurs différents dans les voies sympathique et parasympathique, et la synapse noradrénergique sympathique serait plus lente d'action que la synapse acétylcholinergique parasympathique (Clairambault et al., 1997). Le délai de réponse du baroréflexe vagal est de moins de 1 seconde (Benarroch, 1999); le plus court délai d'activation du baroréflexe mesure ~ 0.25 seconde, et la réponse maximale du nœud SA à sa stimulation est de 1.5 à 2 secondes (Eckberg, 1980; Eckberg et Eckberg, 1982; dans Eckberg, 2003). Une activation vagale soudaine peut faire chuter la pression jusqu'à la moitié de sa valeur normale en 10 à 40 secondes, et poussée à l'extrême, l'impulsion sinusale spontanée du nœud SA peut être complètement inhibée si la stimulation vagale est suffisamment intense (Guyton, 1996).

Chez l'humain, la sensibilité du baroréflexe (SBR) aux variations de pression sanguine exprime de grandes différences interindividuelles. Elle varie entre 3 et 30 ms/mmHg chez des adultes en santé, et fluctue dans le temps, même au repos (Honzíková et al., 2003; dans Jira et al., 2006). Le baroréflexe est affecté par l'état de santé des mécanismes de contrôle de la pression; les patients hypertendus présentent une SBR réduite (Gribbin et al., 1971; Lábrová et al., 2005; dans Jira et al., 2006). D'autre part, l'examen du déclenchement spontané du réflexe au repos semble indiquer que la SBR se comporte comme une caractéristique individuelle. La moyenne de l'intervalle inter battement du rythme cardiaque au repos représentant le tonus du contrôle autonome parasympathique sur le rythme cardiaque, apparaît une donnée plus stable et reproductible que la

SBR (Jira et al., 2006). Puisque la SBR est dépendante de la moyenne d'intervalle de battement, aussi la réponse du baroréflexe est souvent étudiée en terme de variation de rythme cardiaque (Berdeaux et Giudicelli, 1987; dans Souza Neto et al., 2003). La variabilité du rythme cardiaque est liée par une relation dans le sens opposé au baroréflexe; elle est la plus basse lorsque le baroréflexe est le plus altéré (Scher et al., 1991; Cerutti et al., 1994; De Boer et al., 1987; dans Souza Neto et al., 2003).

2.6.9 Neurophysiologie du baroréflexe

Les terminaisons nerveuses des barorécepteurs situées dans l'épaisseur de l'adventitia du sinus carotidien, réagissent au degré d'extension des parois artérielles directement lié à la volémie engendrée par pression interne de l'artère. Ils sont sensibles à des variations de pression minimales, de l'ordre de quelques mmHg (Davos et al., 2002). Les distensions de paroi par variations de pression induisent une dépolarisation des terminaisons, et engendrent les potentiels d'action sous la forme de trains d'impulsions électriques, codés en fréquences, qui voyagent par voie de projections afférentes (nerf de Hering, et les nerfs vague et glossopharyngien IX et X) vers le noyau du tractus solitaire (NTS) du bulbe rachidien pour informer le centre bulbaire du gradient de pression actuel (Berdeaux et Giudicelli, 1987; dans Souza Neto et al., 2003; Clairambault et al., 1997; Chapleau et al., 2001). Les afférences du baroréflexe exercent une activité constante sur le NTS (Felder et Mifflin, 1994; dans Bernston et al., 1997), provoquant une activation du noyau moteur dorsal du vague générant un effet bradycardisant, et une inhibition du centre vasomoteur et de la voie bulbospinale sympathique (effet résultant vasodilatateur) (Scher et al., 1991; dans Souza Neto et al., 2003).

À l'intérieur du NTS, des neurones secondaires déchargent à une fréquence nettement plus basse que ceux provenant directement des barorécepteurs, et répondent par une augmentation de leur fréquence de décharge à une augmentation de pression au niveau des barorécepteurs. Cette non-linéarité, placée entre une entrée constituée des trains d'impulsions électriques en provenance des barorécepteurs, et une sortie à destination du noyau ambigu et de l'aire pressive bulbaire, est assimilable à un relais tout-ou-rien (Clairambault et al., 1997). Le NTS est relié au noyau dorsal moteur du vague et au noyau ambigu, d'où partent des efférences parasympathiques à destination du cœur via le nerf vague, et à l'aire pressive bulbaire, d'où partent des efférences sympathiques à destination du cœur et des vaisseaux, pour effectuer les ajustements conséquents (Chapleau et al. 1995).

La stimulation des barorécepteurs induit généralement un effet réciproque dans les deux nerfs efférents vers le cœur : une augmentation substantielle de décharge vagale cardiaque et l'inhibition synchronique, immédiate, de l'activité sympathique (Paton et al., 2005). Chaque pulsation artérielle active le baroréflexe qui provoque une décharge d'impulsions dans les motoneurones vagues et inhibe simultanément l'activité sympathique immédiate. Il existe des inhibitions intercentrales réciproques dès l'origine de ces deux voies. En général, l'accroissement de l'activité des barorécepteurs inhibe l'action des efférences vasomotrices sympathiques (McPhee et Moutsopoulos, 2000; dans Davos et al., 2002). Le baroréflexe accomplit une inhibition réflexe de l'activité sympathique durant l'activation parasympathique cardiaque constituant ainsi un puissant mécanisme de régulation de la pression artérielle pour normaliser ses variations. Un changement dans la pression sanguine correspond à un changement correspondant d'activation vagale (Berntson et al., 1997).

2.7 Le rôle du baroréflexe

Les barorécepteurs participent au contrôle fin de la régulation de la pression qui s'oppose à une élévation ou à une chute de pression en modulant les variations de pression sanguine. Surnommé système modérateur, le baroréflexe exerce une action tampon sur les variations brusques de pression sanguine. La désactivation complète du baroréflexe entraîne des variations excessives de la pression aux stimuli environnementaux (Aksamit et al., 1987; Alper et al., 1987; dans Talman et Kelkar, 1993). C'est une fonction protectrice assimilable à la soupape d'un système pressurisé, car des variations importantes de pression en période prolongée entraînent des dommages aux organes cibles (Guyton, 1996; Parati et al., 1987; dans Ferrari et al. 1987). À niveau tensionnel moyen comparable, les dommages sont supérieurs lorsque la variabilité est plus forte. La variabilité de la pression et le niveau tensionnel moyen seraient deux facteurs indépendants et déterminants pour un risque cardio-vasculaire (Lantelme et al., 2002; Parati et al., 1995; dans Grosch et al., 2005).

2.7.1 L'intérêt clinique et expérimental du baroréflexe

L'intérêt envers la mesure de la **sensibilité du baroréflexe** (SBR) provient assurément du fait de l'association établie entre une sensibilité réduite du baroréflexe contenant le rythme cardiaque et un accroissement du risque d'arythmie cardiaque et de mort subite dans certaines pathologies

courantes; défaillance cardiaque ischémique chronique, infarctus, et possiblement état diabétique (Billman et al., 1982; Farrell et al., 1992; La Rovere et al., 1998, 2001; dans Chapleau, 2003). Le comportement du baroréflexe révèle une quantification de réponse autonome. Plusieurs recherches s'intéressent à la SBR pour identifier une valeur pronostique dans plusieurs conditions cardiovasculaires subordonnées aux fluctuations autonomes. La SBR fait référence à un degré de réactivité (d'excitabilité) aux différences de pression qui modulent proportionnellement la période cardiaque immédiate en conséquence. La propriété de la SBR influant sur le rythme cardiaque est très étudiée pour déterminer sa valeur prédictive en risque cardiovasculaire. Une large étude prospective a récemment démontrée que la mesure de la SBR procure une valeur pronostique prédictive d'arythmies et de mortalité cardiaque à la suite d'un infarctus (La Rovere et al., 1998, 2001). Des recherches sont entreprises pour identifier des indices prédictifs de réduction de sensibilité du baroréflexe chez les sujets sains, et les patients avant l'occurrence d'un infarctus (Huikuri et al., 1996; Kardos et al., 2001; Katsube et al., 1996; Laitinen et al., 1998, 2002; dans Chapleau, 2003). La relation inverse entre la rythmicité cardiaque et la SBR est confirmée (Billman et al., 1982; Kardos et al., 2001; Yasumasu et al., 2003; dans Chapleau, 2003). La majorité des études ont évalué la SBR par des méthodes détectant la SBR cardio-vagale, ce qui a permis d'isoler la variabilité du rythme cardiaque (VRC) comme une valeur pronostique identifiant un facteur de risque chez les patients affectés d'un infarctus du myocarde (La Rovere et al., 1998, 2001; dans Chapleau, 2003; La Rovere et al., 2003). La pression sanguine, le rythme cardiaque, et particulièrement une variabilité du rythme cardiaque en hautes fréquences ont été identifiée comme un corrélât physiologique indépendant de la SBR chez les humains sains (Kardos et al., 2001; Laitinen et al., 1998; dans Chapleau, 2003). La SBR correspond à la pente du rapport des modifications de l'intervalle R-R du rythme cardiaque et des modifications de la pression, exprimée en ms/mmHg. Elle est inversement proportionnelle à la variabilité de la pression et directement proportionnelle à la variabilité sinusale du rythme cardiaque (Parati et al. 1998; Lantelme et al., 2002; Wen-Min et al., 2003; dans Grosch et al., 2005). Le facteur dominant qui soutient les décharges toniques des motoneurones vagues est l'activation des barorécepteurs artériels (Polosa et al., 1979; dans Kollai et Koizumi, 1981). Les valeurs de sensibilité du baroréflexe sont fortement associées à l'amplitude de décharges vagues induites dans le contrôle autonome cardiaque (Carrasco-Sosa et al. 2005).

Le mécanisme du baroréflexe est associé au paradigme de notre étude. Le comportement du baroréflexe est reconnu comme un indice de l'influence vagale qui régule pression sanguine et rythme cardiaque, et la douleur influence directement cet effet physiologique, comme un facteur

d'entraînement du baroréflexe et de sa conséquence sur le rythme cardiaque. La plupart des études citées précédemment utilisent l'observation du baroréflexe et/ou son effet dérivé sur le rythme cardiaque pour évaluer le fonctionnement du SNA, pour étudier le tonus vagal.

L'expression du baroréflexe et de la variabilité du rythme cardiaque sont considérées comme des accès privilégiés sur le SNA.

2.7.2 La variabilité du rythme cardiaque (VRC) exprime le tonus vagal

Les changements de pression sanguine et de rythmicité cardiaque évoluent parallèlement, et inversement; le baroréflexe exerce des effets opposés sur les variations de la pression sanguine et celles du rythme cardiaque. Sur une courte période, le baroréflexe réduit les variations de pression sanguine mais augmente les variations de rythme cardiaque. Cette stimulation représente un moyen par lequel le baroréflexe corrige momentanément un rythme cardiaque afin d'obtenir une stabilisation de la pression artérielle (Mancia et al. 1986, Dworkin et al. 1994). Le baroréflexe réduit l'amplitude des oscillations de pression sanguine et induit de courts changements passagers au rythme cardiaque en direction opposée aux changements de pression, augmentant donc sporadiquement la variabilité du rythme cardiaque, sans cependant altérer sa tendance centrale à suivre en parallèle les changements de pression sur de longues périodes. Ce parallélisme se caractérise par des oscillations augmentées de la rythmicité cardiaque. Lorsque le baroréflexe est inactif, la pression sanguine augmente et il y a réduction des oscillations du rythme cardiaque (Guyton, 1996).

Des expérimentations par blocage pharmacologique sympathique et parasympathique, alternativement ou simultanément, indiquent que les impulsions oscillatoires du SNA exercées sur le rythme cardiaque proviennent des deux voies autonomes. Cependant, seules les oscillations déterminées par la voie parasympathique favorisent un effet stabilisant de la variabilité de pression et un effet inverse sur le rythme en inhibant l'activité des cellules du nœud SA et du système de conduction cardiaque, causant une bradycardie et une réduction de l'intensité de la systole auriculaire (Coleman, 1980; dans Ferrari et al. 1987; Glick et Braunwald, 1965; Sarnoff et al. 1960; dans Davos, 2002). La voie parasympathique est principalement responsable de la bradycardie suscitée par la stimulation des barorécepteurs (non pas par seule atténuation sympathique), et les valeurs les plus importantes de sensibilité des barorécepteurs correspondent aux plus fortes décharges vagales (Carrasco-Sosa et al. 2005). L'habileté du système baroréflexe pour tamponner les variations de pression par des changements opposés de VRC reflète l'amplitude de l'activité parasympathique, référant au tonus vagal (Ferrari et al. 1987). Le rôle du

tonus vagal prédomine dans le rythme cardiaque normal. La désactivation expérimentale des barorécepteurs provoque une tachycardie pour laquelle le système sympathique n'a que peu d'influence sur une augmentation de variabilité de la pression et une réduction simultanée de la VRC (Ramirez et al. 1985, Ito et Scher, 1981, Buchholz et al. 1986, dans Ferrari et al. 1987). Le système baroréflexe exerçant en permanence un tonus vagal cardiomodérateur et une inhibition du tonus sympathique vasomoteur est le principal générateur d'influences vagales dans la régulation autonome cardiaque (Reyes del Paso et al., 1996; Sleight et al., 1995; dans Yasumasu et al. 2006).

La dépolarisation des nerfs sympathiques du cœur suit le rythme des battements cardiaques; elle augmente durant la systole et est réprimée durant la diastole. Mais une dissection des nerfs parasympathiques conduit à une activité sympathique aléatoire, qui cesse d'être corrélée au pouls (Downing and Siegel, 1963; dans Davos et al., 2002). Le degré d'activité sympathique est aussi très réduit lorsque la pression moyenne augmente (Ninomiya et al., 1971; dans Davos et al., 2002). La réduction de sensibilité du baroréflexe durant un exercice physique n'est pas due à une augmentation d'activité sympathique, mais à une diminution d'activité vagale (Ogoh et al. 2005). Ce sont principalement des fluctuations parasympathiques qui s'expriment. Dans la plupart des cas, l'activation sympathique est régulée par des stimuli qui proviennent de changement périphériques de la tension, et l'augmentation de l'activité des barorécepteurs conduit à une intensification de l'action du système parasympathique convoyée vers le cœur.

Il faut noter cependant que l'influence du baroréflexe sur la pression sanguine comme sur la rythmicité cardiaque est cependant ténue, et risque d'être surestimée (Mancia et al. 1986). Les coefficients de corrélation entre la sensibilité du baroréflexe et la variabilité de la pression, comme de la variabilité du rythme cardiaque ne sont jamais supérieurs à 0.5, suggérant que le baroréflexe n'influence qu'une fraction de la différence globale de la variabilité de pression sanguine, qui n'excède probablement pas 25 % d'après ces auteurs. Par extension, l'activation du baroréflexe n'affecte que légèrement la variabilité globale du rythme cardiaque. Cela est dû au fait que les fluctuations à court terme parmi les intervalles R-R ne sont pas constamment liées aux fluctuations de pression via le mécanisme de baroréflexe (Diaz et Taylor, 2006).

2.7.3 Une propriété marginale de l'activation du baroréflexe : l'antinociception

Les barorécepteurs répondent à l'élévation de la pression en déclinant la tonicité sympathique. Cette activation altère l'excitabilité du système nerveux central, coïncidant avec l'émergence d'un phénomène singulier : une analgésie (Randich et Maixner, 1984, 1986). Des expérimentations animales ont établi que la stimulation des afférences du nerf vague supprime des réflexes nociceptifs (Maixner, 1991). De même, l'élévation artificielle de la pression artérielle par des moyens pharmacologiques et l'expansion du volume cardiovasculaire induit l'atténuation de réflexes nociceptifs (Randich et Maixner, 1984, 1986, Maixner et Randich, 1984, dans Sheps et al., 1992). En ce cas, le réflexe excitateur ne dépendrait pas d'un processus réactif à une stimulation douloureuse, mais fonctionnerait plutôt selon un principe mécanique de feedback positif comme mécanisme d'accélération cardiaque. Une augmentation de pression aortique qui produit la distension de la paroi aortique, suscite en retour l'accroissement supplémentaire soutenu de la pression aortique moyenne par stimulation sympathique du rythme cardiaque. Cette tachycardie réflexe résultante peut être inhibée par le blocage pharmacologique de l'activité sympathique. Il s'agit donc d'une réponse physiologique opposée à celle engendrée par le réflexe des barorécepteurs, résultant d'une stimulation similaire, mais appliquée au sinus carotidien qui active alors inversement une réaction vagale d'inhibition de l'activité cardiaque et réduction de la pression artérielle. Le réflexe des barorécepteurs qui procède selon ce principe de feedback négatif, agit comme le modulateur et contrôleur principal de la régulation cardiovasculaire courante. Toutefois, le réflexe sympathique occasionnel s'avèrerait alors prépondérant, et peut inhiber les décharges des efférents cardiaques vagues et interférer avec les réponses inhibitrices provoquées par le baroréflexe (Malliali et al., 1979, 1981).

Tableau 2.1 : Propriétés des mécanorécepteurs associés à la régulation cardiaque.

| Localisation | Nerf afférent | Stimulus | Réponses |
|------------------|---------------|-----------------------|---|
| Sinus carotidien | IX | ↑ pression artérielle | ↓ tonicité sympathique ↑ tonicité parasympathique ↓ réflexes somatomoteurs (analgésie ?) |

| | | | |
|-------------------------------|---|---|---|
| | | | |
| Crosse aortique | X | ↑ pression artérielle | ↓ tonicité sympathique ↑ tonicité parasympathique ↓ réflexes somatomoteurs (analgésie ?) |
| Récepteurs cardio-pulmonaires | X | ↑ volume vasculaire ↑ pression veineuse centrale | ↓ tonicité sympathique ↑ tonicité parasympathique ↓ réflexes somatomoteurs (analgésie ?) |

Modifié de Sheps et al., 1992.

2.7.4 La relation énigmatique entre l'activité cardiovasculaire et la sensibilité à la douleur

Des liens spécifiques entre les variations du rythme cardiaque et la douleur ont été étudiés sous plusieurs aspects, et le réflexe excitateur cardiovasculaire engendré par l'activation sympathique fut souvent considéré comme un archétype de la réponse générale à la douleur et au stress. Cette réponse n'est toutefois pas exclusive à une fonction nociceptive; puisque une telle réponse est aussi observable lors d'émotions intenses, ou même dans une anticipation de douleur. Par ailleurs, des mécanismes propres de réaction au stress pourraient produire une réduction de la douleur, puisqu'un stress intense enclenche une réponse massive d'activation de plusieurs réseaux sympathiques, et parasympathiques. De sorte que le rythme cardiaque et la nociception ne semble pas être régulé de façon consistante par le même réseau nerveux (Guasti et al., 2002; Terkelsen et al., 2006). Pourtant, plusieurs études confirment que l'inhibition de la douleur peut être obtenue par stimulation des barorécepteurs (voir revue dans Edwards et al., 2003). L'afférence viscérale

du baroréflexe peut entraîner la suppression de la réponse sensorielle et émotionnelle à la douleur (Maixner, 2001). Les mécanismes en jeux sont encore hypothétiques. Une excitation sensorielle ou émotionnelle aiguë, augmentant la pression sanguine excessivement, peut provoquer une inhibition du SNC qui inhibe fortement la réponse sympathique et amplifie le tonus vagal afin prioritairement de réduire la pression à un niveau sécuritaire. Un effet parallèle (accessoire) de ce mécanisme sur le SNC apparaît induire une réduction de la perception de la douleur (Dworkin et al., 1979; Randich et Maixner, 1984; Gebhart et Randich, 1990; Randich et Meller, 1994; dans Dworkin et al., 1994).

Les réseaux nerveux autonome régulant l'activité cardiovasculaire et ceux modulant la perception de la douleur semblent fonctionnellement liés, possiblement afin de faciliter une réponse adaptative de l'organisme au stress. Maintes observations établissent un lien fonctionnel entre les systèmes de régulation somatosensoriel et cardiovasculaire. Le modèle le plus démonstratif provient de l'association manifeste entre l'hypertension artérielle et une sensibilité réduite à des stimuli nociceptifs (hypoalgésie). Un rapport entre la douleur et la variabilité de la pression est bien documenté. Chez l'humain, une stimulation des nocicepteurs somatiques provoque typiquement une tachycardie, une élévation soudaine de la pression sanguine et une augmentation des paramètres respiratoires (Roizen et al., 1981; al'Absi et al., 1999; Oberlander et al., 1999; dans Paton et al., 2005; Wientjes, 1992; Kato et al., 2001; Deepak, 2002). Une stimulation douloureuse d'origine périphérique peut augmenter intensément la pression sanguine; provoquant une augmentation dramatique de l'activité sympathique, accompagnée de l'accroissement marqué de la pression (Pickerin, 2003). La pression subit aussi une augmentation considérable durant un comportement émotif ou une activation émotionnelle comme celle résultant d'une stimulation douloureuse (Jonsson et Hansson, 1977; Pickering et Gerin, 1990; dans Dworkin, 1994). Un stress intense d'une frayeur peut élever la pression jusqu'à deux fois la normale en l'espace de quelques secondes (Guyton, 1996). Cela suggère que des facteurs centraux (SNC) qui modulent le comportement cardiaque, la circulation et de variations de pression sanguine, sont aussi responsables de la plupart des différences de variations individuelles relevant aussi de processus affectifs.

Qu'elle soit aiguë ou chronique, spontanée ou expérimentale, l'hypertension artérielle est associée à une hypoalgésie (Zamir et Maixner, 1986). Il apparaît que des formes variées d'hypertension résultant d'étiologies différentes soient toutes associées à une hypoalgésie intrinsèque. L'avènement de l'analgésie coïncide avec celui de l'hypertension et peut être

renversée par blocage ganglionnaire (Maixner et al., 1982; dans Zamir et Maixner, 1986). Les mécanismes impliqués ne sont pas complètement élucidés, mais les phénomènes en cause ne relèvent pas de changements pathologiques au niveau des afférents nociceptifs, ni d'un déficit moteur réduisant les réactions aux stimuli nociceptifs.

La relation entre la modulation de la perception de douleur et la pression sanguine pourrait provenir d'un lien central entre les structures qui assurent la régulation de la douleur et celles qui assurent la régulation de la pression. Comme nous l'avons exposé précédemment, le cheminement de l'influx nociceptif dans le SNC est complexe et diffus, et des structures telles que le noyau du tractus solitaire, la substance grise périaqueducatale et du locus coeruleus qui sont impliquées dans la régulation de la douleur le sont aussi dans celle de la pression sanguine (Pickering, 2003). Des évidences démontrent aussi que l'activation des barorécepteurs à l'augmentation de la pression peut être influencée par des processus relevant des centres supérieurs. Il est estimé que ces influences neurologiques sont responsables d'une part substantielle de la variabilité de la pression (Mancia et al. 1983, 1987; dans Ferrari et al. 1987). Cette inter influence semble refléter la plasticité du système nerveux dans son ensemble. L'expression de facteurs centraux est d'un grand intérêt puisqu'ils peuvent déterminer l'orientation de la réponse physiologique et psychologique.

Le lien entre une hypoalgésie comportementale et l'hypertension a été vérifié de façon consistante. Observé initialement en expérimentation animale (Dworkin et al. 1979, dans Ghione, 1996) avec des rats affectés d'hypertension spontanée ou expérimentale, aiguë ou chronique, l'observation s'est vérifiée par maintes études animales (Zamir et Segal, 1979; Zamir et al. 1980; Saavedra, 1981; Wendel et Bennett 1981; Maixner et al. 1982; Barres et al. 1983; Randich et Hartunian 1983; Sitsen et De Jong 1983, 1984; Friedman et al. 1984; Randich et Maixner 1984; Naranjo et Fuentes 1985; Randich et Maixner, 1986; et autres, dans Ghione, 1996).

Les études chez les sujets humains établirent aussi une telle correspondance entre l'hypoalgésie et une pression artérielle élevée. Une augmentation de la tolérance à la douleur chez des humains hypertensifs a été rapportée pour la première fois par Zamir et Shuber (1980). Utilisant un courant électrique comme stimulus nociceptif appliqué sur des dents (tooth-pulp stimulation), ces auteurs observaient que les individus hypertendus nécessitaient de plus fortes stimulations pour ressentir une douleur, et soutenaient des courants plus intenses. Les seuils de perception de la douleur et de tolérance à la douleur étaient fortement corrélés à la pression artérielle. L'hypoalgésie associée à

l'hypertension a ensuite été confirmée par plusieurs études, utilisant des stimulations nociceptives diverses; stimulation électrique trigéménée superficielle, stimulation électrique cutanée de même que stimulation thermique cutanée. Ghione et al. (1985, dans Ghione, 1990) reprenant un même paradigme avec un large échantillon de sujets humains, obtinrent des corrélations hautement significatives entre les niveaux de pression sanguine et de douleur, et les seuils de tolérance à la douleur. Ils conclurent également que les individus hypertensifs étaient hypoalgésiques par comparaison aux sujets normotensifs. De fait, comparée à la perception d'un sujet normotensif, l'intensité de stimulation nociceptive peut devoir être doublée pour provoquer une douleur chez un individu hypertensif (Ghione et al., 1988; dans Ghione, 1996). Si un seuil de perception de douleur a été démontré plus élevé chez des sujets hypertendus par comparaison aux sujets normotendus, on a aussi distingué que cette relation entre la sensibilité aux stimuli douloureux et la pression sanguine s'étend aussi aux valeurs normotensives mais plus élevée de pression; l'association entre la sensibilité à la douleur et la pression sanguine se maintient aussi dans les niveaux normaux de pression (Ghione, 1996; dans Pickering, 2003).

D'autres recherches ont réitéré l'observation de cette relation chez l'humain : une réduction de la perception de la douleur, déterminée par le seuil de douleur mesuré, tout comme par l'évaluation subjective de stimuli nociceptifs, fut régulièrement confirmé (Ghione et al. 1985, 1988; Vignocchi et al. 1989; Bruehl et al. 1992; Sheps et al., 1992; McCubbin et Bruehl 1994; Rau et al., 1994; Rosa et al. 1994; Guasti et al., 1995; dans Ghione, 1996). La sensibilité aux stimuli apparaît donc inversement corrélée au niveau de pression sanguine, et cette relation s'étend jusqu'aux valeurs normotensives (Bruehl et al. 1992; McCubbin et Bruehl, 1994; dans Pickering, 2003). Une réduction de la perception de la douleur exprime une corrélation avec une réduction de la sensibilité du baroréflexe (Guasti et al., 2002; dans Terkelsen et al., 2006). Elle n'apparaît pas reliée à l'état émotionnel ni aux styles de coping (Bruehl et al. 1992).

2.7.5 Le mécanisme d'hypoalgésie

Le mécanisme en jeux liant la réduction de la perception de la douleur et l'augmentation de la pression sanguine est encore hypothétique. Il semble être modulé au moins partiellement par les opioïdes endogènes, puisque l'hypoalgésie peut être contrée par l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes (naloxone) (Ghione, 1996). D'ailleurs, plusieurs substrats anatomiques qui participent à l'analgésie des opioïdes et l'analgésie provoquée par stimulation sont aussi impliqués dans la régulation centrale de la pression artérielle. Les médicaments qui affectent la pression artérielle

modifient aussi la réponse à la douleur et inversement, certains médicaments analgésiques affectent la pression sanguine. Sheps et al., (1992) comparant des sujets normotendus et des sujets hypertendus, ont mesuré le continuum de la perception allant du seuil de discrimination de chaleur, du seuil de perception de la douleur, jusqu'au seuil de tolérance à des températures douloureuses obtenues à l'aide de stimulations thermiques cutanées produites par des thermodes. Des études antérieures ayant dévoilé l'implication d'opioïdes endogènes dans le processus analgésique en hypertension (Gray et al., 1991; dans Sheps et al., 1992), des échantillons sanguins étaient prélevés à trois reprises afin d'estimer les concentrations de β endorphine à la ligne des mesures de base et aux moments tactiques des essais. La pression artérielle était continuellement colligée durant la situation expérimentale ; avant, pendant et après les stimulations. Les résultats indiquent que les mesures de pression artérielle moyenne furent significativement corrélées au seuil de douleur thermique, comme au seuil de tolérance. Toutefois, bien qu'une relation directe entre la perception de la douleur et le niveau de β endorphine ne fût pas établie ici, la concentration plasmatique d'opioïdes endogènes du groupe normotensif était significativement différente de celle du groupe hypertensif : les sujets hypertensifs, démontrant une présence accrue des opioïdes endogènes en circulation (Sheps et al., 1992). Le mécanisme entraînant la relâche des opioïdes endogènes dans l'intégration de la douleur et du système régulateur cardiovasculaire est encore nébuleux, mais leur participation est appuyée sur plusieurs observations. Les sites anatomiques du système nerveux central participant à régulation de la pression contiennent des récepteurs opioïdes facilitant une analgésie, qui est parfois réversible par un antagoniste pharmacologique des opioïdes (naloxone). De même, l'injection de β endorphine dans le noyau du tractus solitaire qui reçoit les fibres afférentes du nerf vague diminue la tension artérielle et le rythme cardiaque; un effet qui peut être bloqué par injection de naloxone (DeJong et al., 1983; Maixner et Randich, 1984; dans Sheps et al., 1992). Les opioïdes endogènes influencent l'activité du réflexe, et plusieurs mesures de perception de la douleur fluctuent en fonction de leur production. Ainsi, plusieurs pistes suggèrent que le système des opioïdes endogène de modulation de la douleur joue un rôle substantiel dans l'hypoalgésie, puisque l'injection d'un antagoniste des opioïdes diminue ou abolit les signes comportementaux hypoalgésiques. D'ailleurs, des taux d'activité supérieurs des opioïdes endogènes ont été observés dans la moelle épinière cervicale de sujets hypertensifs par comparaison à ceux de sujets normotendus (Zamir et al., 1980; dans Zamir et Maixner, 1986).

La voie d'accès la plus sondée dans l'exploration de ce mécanisme hypoalgésique demeure celle de l'influence vagale provenant des barorécepteurs cardiovasculaires. Les données

physiologiques indiquent clairement que les barorécepteurs cardio-pulmonaires, aortiques, et du sinus carotidien, jouent un rôle primordial dans les interactions cardiovasculaires et somatosensorielles (Dworkin et al., 1979; Maixner et Randich, 1984; Maixner et al., 1982; Randich et Maixner, 1984; dans Zamir et Maixner, 1984). Le rehaussement de l'activité des barorécepteurs cardio-pulmonaires associé à l'hypertension semble à l'origine de l'hypoalgésie des sujets hypertendus (Ricksten et al., 1979; Mark et Kerber, 1982; dans Sheps et al., 1992). Cette hypothèse fut supportée par l'observation de la possibilité d'atténuer l'hypoalgésie de rats hypertensifs par l'interruption du nerf vague droit. La résection du nerf interrompant les afférents des barorécepteurs produit une réduction marquée de l'hypoalgésie de rats hypertendus. On a aussi observé que la stimulation électrique directe du nerf vague cardiaque diminue la réponse des neurones spinothalamiques de la corne dorsale vers leurs différents champs récepteurs respectifs (Maixner et al., 1982; dans Maixner et Randich, 1984).

L'activation pharmacologique des barorécepteurs cardio-pulmonaires qui induit une réponse analgésique chez le rat, est abolie par vagotomie (Randich et Maixner, 1984). À l'inverse, une élévation expérimentale de la pression veineuse activant les barorécepteurs cardio-pulmonaires augmente la latence de réflexes nociceptifs. L'hypoalgésie est amplifiée par l'augmentation du volume vasculaire et la pression veineuse centrale (Dworkin et al., 1979; Maixner et al., 1982; Randich et Hartunian, 1983; Maixner et Randich, 1984; Randich et Maixner, 1984, 1986; Meller et al., 1990; Thurston et Randich, 1990; Randich et Robertson, 1994; dans Ghione, 1996).

On a pu obtenir une modulation de la sensibilité à la douleur chez l'humain au moyen d'un mécanisme de garrot cervical gonflable («neck suction procedures»; Ernsting et Parry, 1957; dans Davos et al., 2002). Les barorécepteurs carotidiens peuvent être manipulés par des stimulations mécaniques, simulant une augmentation ou une diminution de pression intra artérielle, et provoquant une barostimulation ou une baroinhibition correspondante. Un mécanisme positionné à l'endroit des barorécepteurs modifie le gradient de pression périphérique et imite une variation de pression intra-artérielle. Ce mécanisme permet d'inhiber les barorécepteurs carotidiens en désactivant leur fonction par système de pression-dépression synchronisé au rythme cardiaque simulant une condition d'hypertension (Droste et al., 1994; Dworkin et al., 1994; Kardos et al., 1994; dans Ghione, 1996; Kawada et al., 2000; Pickering, 2003; Edwards et al., 2003; Rau et al., 1992; dans Yasumasu et al., 2006). Il a été possible d'induire une analgésie par cette procédure.

L'origine et la nature exacte du mécanisme hypoalgésique sous-tendu par les barorécepteurs demeure inconnue. Il est possible que la modulation de la douleur par l'entremise du système des barorécepteurs ne représente qu'un aspect d'une capacité plus large du baroréflexe d'inhiber des fonctions du système nerveux central. Dans cet ordre d'idée, il a été démontré que l'activation du réseau afférent du baroréflexe peut induire une variété d'effets inhibiteurs, tel qu'une diminution du tonus musculaire, et de l'activité corticale (Coleridge et al., 1976; Bonvallet et al., 1954; dans Ghione, 1996) (voir plus loin). Il est probable que les circuits neurologiques impliqués dans ce processus pourvoient à une vaste gamme de réponses à des agents stressants environnementaux variés.

Il apparaît aussi que plusieurs stress émotionnels peuvent interagir avec des composantes centrales du baroréflexe en engageant des réactions de défense qui influent sur l'analgésie. Plusieurs agents stressant utilisés chez le rat comme chez l'humain peuvent augmenter la tonicité sympathique, le rythme cardiaque, la pression artérielle et la pression veineuse et peuvent produire une analgésie conditionnée (Buckley et al., 1966; Hall et Hall, 1959; Hallback et Folkow, 1974; Hudak et Buckley, 1961; Lamprecht et al., 1973; Perhach et al., 1975; Smookler et al., 1973; dans Zamir et Maixner, 1984). On rapporte qu'une augmentation du rythme cardiaque s'observe chez les humains entraînés à anticiper l'avènement d'un stimulus douloureux (Willer et Albe-Fessard, 1980; dans Zamir et Maixner, 1986). L'augmentation progressive du rythme est aussi associée avec la suppression du réflexe nociceptif polysynaptique RIII. Utilisé en tant qu'indice clinique, le seuil du réflexe spinal de retrait nociceptif RIII coïncide avec le seuil de douleur du sujet, et l'amplitude du réflexe a été corrélée au niveau subjectif de la perception de la douleur. Ce réflexe peut être influencé par plusieurs conditions; stress, attention, sommeil, cycle menstruel, de même que certains états pathologiques (Willer, 1977; dans Bouhassira et al., 2003; Sandrini et al., 2005). Il apparaît ainsi plausible que le stress qui accroît la tonicité sympathique et la pression sanguine, perturbe la perception de la douleur en stimulant le réseau nerveux des barorécepteurs, confondu fonctionnellement avec le système d'intégration de la douleur, qui augmente en retour le tonus parasympathique pour finalement moduler la douleur.

Une covariance étroite existe entre l'hypertension et la sensibilité à la douleur. Une réduction expérimentale de l'hypertension amoindrit l'hypoalgésie. À court terme, ce mécanisme pourrait procurer à l'organisme une variété de moyen pour affronter des situations stressantes. Il a été proposé que la stimulation des barorécepteurs puisse engager un réseau nerveux intrinsèque qui diminuerait l'amplitude perçue de l'aspect motivo-affectif du stress, réduisant la signifiante

psychophysiologique d'adversité de l'événement stressant, et ce faisant, facilitant la réponse analgésique (Dworkin et al., 1979; Maixner et al., 1982; Randich et Maixner, 1984; dans Zamir et Maixner, 1986).

D'ailleurs, il existe d'autres formes d'analgésie résultant de stimulations périphériques qui pourraient être partiellement attribuée par des variations de pressions hémodynamiques stimulant les barorécepteurs (Buckley et al., 1966; Hall et Hall, 1959; Hallback et Folkow, 1974; Hudak et Buckley, 1961; Lamprecht et al., 1973; Perhach et al., 1975; Smookler et al., 1973; dans Zamir et Maixner, 1984). Des études portant sur des rats hypertensifs ont révélé que la stimulation du nerf sciatique peut augmenter la pression artérielle et le rythme cardiaque et installer une diminution transitoire de la sensibilité à la douleur (Yao et al., 1982; dans Zamir et Maixner, 1986). Il est plausible que plusieurs formes de stimulations périphériques nociceptives puissent activer des composantes périphériques et/ou centrales du réseau des barorécepteurs qui modulent alors les réponses nociceptives; puisque les stimulations douloureuses enclenchent une large réponse autonome cardiovasculaire.

2.7.6 Effets de la manipulation du baroréflexe sur le SNC

L'observation de l'atténuation de la vigilance par manipulation des barorécepteur apparaît être une découverte ancienne. L'étymologie grecque de l'appellation des artères carotides qui renferment les barorécepteurs témoigne que les Grecs anciens étaient conscient d'une influence particulière des barorécepteurs; «*Karotis*» signifiant «sommeil profond» (Eckberg et Sleight, 1992; dans Dworkin et al., 1994). D'ailleurs, l'artère carotide possède une autre dénomination ancienne révélatrice : «*artéria léthargica*», qui réfère à l'effet sédatif du massage de la région carotidienne abritant les barorécepteurs. En investiguant les caractéristiques physiologiques des barorécepteurs chez le chien, Koch (1932) eu l'observation imprévue que la stimulation des barorécepteurs ne conduit pas uniquement aux réponses régulatrices cardiovasculaires qu'il étudiait, mais aussi à endormir l'animal. Il s'agit ici d'un effet extra homéostatique de l'activation des barorécepteurs qui déborde de la régulation de la pression sanguine (Rau et Elbert, 2001).

Le baroréflexe exerce un effet sur l'activité cérébrale par des influences cardiovasculaires sur le système nerveux central (SNC). La littérature à ce sujet fait état d'un spectre d'influences très larges. Une documentation abondante indique que la stimulation des barorécepteurs peut produire une inhibition générale de processus nerveux centraux. Étudiée depuis plus d'un siècle (Koester

et Tschermak, 1902, dans Davos et al. 2002), l'activation du réseau baroafférent par manipulation expérimentale a révélé divers effets adjacents, indépendants de changements dans la circulation générale, qui traduisent une inhibition du système nerveux central. Ils impliquent des perturbations de processus centraux, dont; une diminution du tonus des muscles somatiques et une somnolence (Koch, 1932,1937), une syncope (Weiss et Baker, 1933), une induction du sommeil (Koch, 1932, Schlager et Meier, 1947), une synchronisation de l'électroencéphalogramme (Bonvallet et al. 1953), une réduction d'anxiété (Adam et al. 1963, Adam, 1967), une augmentation de la positivité corticale (Elbert et al. 1991). La manipulation de l'activation des barorécepteurs produit un effet inhibiteur généralisé, caractérisé par une diminution de la tonicité musculaire et de l'activité corticale (Bonvallet et al., 1954; Coleridge et al., 1976; dans Zamir et Maixner, 1984; Ghione, 1996). Parmi ces effets, en marge de la réduction d'anxiété, on rapporte notamment une inhibition du réseau sensoriel somatique spinal (Adam et al. 1963) et la réduction de l'acuité perceptive à la douleur (Maixner, 1991; dans Dworkin et al. 1994), d'où un effet atténuant la perception de la douleur. Puisque douleur et anxiété provoquent l'élévation de la pression sanguine, cet effet d'inhibition du SNC pourrait être interprété comme un mécanisme supplémentaire à l'inhibition cardiaque et à la vasodilatation, visant à réduire par feedback négatif le niveau excessif de pression.

La sensibilité du baroréflexe, c'est-à-dire le degré de réaction du baroréflexe à moduler la période cardiaque en fonction des variations momentanées de la pression sanguine, est vulnérable à plusieurs manipulations psychologiques imprégnant une charge de stress mental ou de processus cognitifs (Reyes del Paso et al., 1996; Robbe et al., 1987; Steptoe & Sawada, 1989; Reyes del Paso et al., 2004; Steptoe et Sawada, 1989; Reyes del Paso et Gonzalez, 2004; dans Yasumasu et al., 2006). Des manipulations instrumentales du baroréflexe ont permis d'obtenir une modulation inhibitoire globale de l'activité du SNC chez l'humain; soit une diminution de l'éveil ou de l'activité corticale (arousal) (Rau et al.1992; dans Yasumasu et al., 2006). L'explication de ce phénomène attribué à un effet central des barorécepteurs pourrait être de permettre un processus de direction d'attention sélective, facilitant le traitement cognitif d'informations sélectionnées en vue d'adaptation immédiate, au détriment d'autres informations externes et internes moins impérieuses et alors inhibées (Lacey et Lacey, 1970; dans Yasumasu et al., 2006). L'hypothèse d'admission sélective / rejet (*«intake / rejection theory»*; Lacey et Lacey, 1970; où *«intake»* se traduit par une nécessité d'attention ciblée) propose que le l'accélération cardiaque modulée par le baroréflexe (i.e. la réduction de la sensibilité du baroréflexe) est associée à une intention de rejeter une stimulation externe environnementale (ex. exposition à un stimulus déplaisant

nociceptif) au profit d'une élaboration cognitive interne. Au contraire, une décélération cardiaque induite par le baroréflexe (i.e. l'augmentation de la sensibilité du baroréflexe) serait associée à l'intention de détecter le stimulus externe, améliorant la réceptivité de la stimulation afférente et la préparation de l'organisme à produire une réponse efficace à cette stimulation. Les analyses d'activité cardiovasculaire durant des conditions qui impliquent de telles tâches semblent confirmer l'hypothèse. Les tâches qui comprennent une élaboration cognitive (abstraction, arithmétique mental, tâches mnémoniques) sont associées à une réduction consistante de la sensibilité du baroréflexe, alors que des tâches reliées à la détection de stimuli externes (appréciation sensorielle) sont associées à une augmentation des paramètres des barorécepteurs (Reyes del Paso et al., 1996, 2004; Robbe et al., 1987; Steptoe et Sawada, 1989; dans Yasumasu et al., 2006). Par l'entremise de l'influence afférente des barorécepteurs, leur activation ou inhibition peut produire une modulation des structures du SNC avec des implications dans le traitement cognitif des informations environnementales (Yasumasu et al., 2006). On rapporte ainsi une association inverse entre la sensibilité transitoire du baroréflexe et le niveau de performance cognitive. Une tâche mentale cognitive ardue créant un stress mental inhibe la sensibilité du baroréflexe (Yasumasu et al., 2006). La quantité d'effort mental est négativement corrélée à la variabilité du rythme cardiaque (Van Roon et al., 2004; dans Yasumasu et al., 2006). Cela suggère l'existence d'un réseau mutuel, procédant par le mécanisme des barorécepteurs et gérant les influences du système nerveux central et du système cardiovasculaire, en établissant un mécanisme essentiel de facilitation des réactions d'adaptation au stress (Yasumasu et al., 2006). Cet effet est appuyé par des indices d'activations autonomiques relevant des barorécepteurs dont une réduction d'arythmies respiratoires et de la variabilité du rythme cardiaque.

L'inhibition expérimentale du SNC obtenu par des manœuvres simulant une augmentation de la pression artérielle s'est avéré déterminante dans l'étude de la douleur. L'effet inhibiteur de fonctions cérébrales peut altérer la rapidité de processus psychomoteurs, réduire l'excitabilité corticale, diminuer le tonus musculaire somatique, réduire l'anxiété, stimuler le sommeil, inhiber le réseau somato-sensoriel, atténuer la perception de la douleur et la réaction correspondante aux stimuli nociceptifs, (Dworkin et al., 1994; Elbert et al., 1992; Nyklicek et al., 2005; Rau et al., 1993; Rau et Elbert, 2001; dans Yasumasu et al., 2006). Pour discerner des éléments d'explications au phénomène d'atténuation de perception par l'entremise de l'activité des barorécepteurs, un renvoi aux circuits neuro-anatomiques empruntés par les influx des récepteurs permet de présumer de la participation des structures et des mécanismes impliqués.

2.7.7 La contribution sympathique de la modulation de la douleur

Quelque soit sa nature, tout stimulus nociceptif affecte le système nerveux. La réaction globale du système nerveux est étroitement liée à l'activation de réseaux nerveux composants, comme à la dimension affective émotionnelle de douleur (Price, 1988; dans Jänig, 1995). Différentes structures telles que le thalamus, le système réticulé, le système limbique, et plusieurs régions corticales jouent un rôle important dans la définition de la perception, dans les réponses émotionnelles et dans les réponses autonomiques à la douleur (Fillingim et Maixner, 1995; Maixner et al., 1995; dans Maixner, 2001). Le SNA est d'abord responsable de la régulation de l'homéostasie interne. Il est alors déterminant lors de perturbations affectant l'homéostasie, comme un état de douleur. Intervenant dans la modulation de la douleur, de l'état de conscience et des émotions associées, ses expressions qui appartiennent aux manifestations du système sympathique peuvent se manifester par des changements de température corporelle, de pression sanguine, du rythme cardiaque, et autres paramètres indépendants de la volonté (Cahana et Forster, 2005). Une douleur aiguë entraîne la mobilisation générale du système sympathique; une augmentation dramatique de l'activité nerveuse de ses fibres musculaires et l'augmentation parallèle de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque (Fagius et al., 1989; Nordin et Fagius, 1995; dans Pickering, 2003). Le degré de douleur rapportée peut être corrélé avec l'augmentation de pression et la résistance vasculaire (Maixner et al., 1990; dans Pickering, 2003). Selon un même axe, des évidences cliniques démontrent que des dérèglements de l'innervation sympathique sont des facteurs importants à la base de syndromes douloureux spécifiques (Jänig, 1985; Lücking et Blumberg, 1988; dans Möltner et al., 1990).

Le patron général de réaction à la douleur est une réaction de défense qui intègre des manifestations autonomiques, endocriniennes et moteurs, régulant l'homéostasie de l'organisme face aux nouvelles conditions environnementales délétères. Cette intégration s'effectue dans les centres supra-spinaux impliquant l'hypothalamus et dépend de plusieurs régions différentes de la substance grise périaqueducatale (SGPA). Dans cette structure, des stimulations de neurones ciblées de différentes zones suscitent des réponses autonomiques différentes à la base de comportements de défense ou de coping différents. La stimulation de la partie intermédiaire latérale de la SGPA anime des réactions de *défense de confrontation (fight)* qui expriment le profil typique d'une réaction sympathique; une diminution de l'apport sanguin aux muscles des membres et aux viscères et une augmentation de l'afflux sanguin au visage. En opposition, une stimulation de la partie caudale de la SGPA latérale provoque une diminution de l'afflux sanguin

facial et viscéral et une augmentation de celui des muscles squelettiques des membres (*flight*) (Bandler et al., 1991; Bandler et Shipley, 1994; dans Jänig, 1995). Des changements cardiovasculaires peuvent être générés par l'activation ou l'inhibition de réseaux sympathiques ou parasympathiques spécifiques à ce niveau (Jänig, 1995). L'hypothèse de Bandler et al. (1994, dans Jänig, 1995) propose que la SGPA contient le réseau nerveux qui permet au cortex antérieur de coordonner d'un instant à l'autre les mécanismes intégrés – somatiques, autonomiques et antinociceptifs – et autres mécanismes sensoriels activés durant un stress et une douleur. Ces mécanismes sont responsables d'ajustements rapides critiques à l'adaptation de l'organisme, et supposent des réactions alertes et spécifiques des branches sympathiques et parasympathiques du SNA pour assurer l'adaptation rapides des fonctions organiques et le contrôle précis du système sensoriel; focaliser son acuité sur l'environnement et bloquer les stimuli nocifs (antinociception). Ces processus rapides seraient coordonnés par l'hypothalamus qui régule les fonctions homéostatiques du corps; dont les comportements d'adaptation (*coping strategies*) et les effets neuroendocriniens subséquents (Jänig, 1995).

À la suite de l'activation de ces mécanismes, la moelle épinière – qui représente l'extension au niveau inférieur de l'organisation centrale du système sympathique – médie des réactions spécifiques aux stimuli nociceptifs. Elle comprend des réseaux de neurones formant des faisceaux spécifiques exhibant des patrons de décharge caractéristiques (indiquant que le système nociceptif a une organisation distincte dans la moelle; groupes de neurones vasoconstricteurs musculaires, cutanés, etc.) en unités spinale sympathique fonctionnelles (Jänig, 1985; Jänig et McLachlan, 1992; dans Jänig, 1995). Les arcs réflexes spinaux sont contrôlés par des réseaux spinaux descendants, provenant du tronc cérébral et de l'hypothalamus, via des synapses excitatrices ou inhibitrices. Ces auteurs présument un fonctionnement en «programmes» ou sous-routines spinales, activée par les centres supra-spinaux, durant la régulation autonome réflexe de différents organes. Le contrôle vasomoteur concerne la division sympathique du SNA. Pour exemple de réseau réflexe sympathique, ces auteurs illustrent que la stimulation cutanée par chaleur irradiante déclenche un réflexe sympathique bien défini des neurones innervant la peau et les muscles : les neurones régulant la vasoconstriction musculaire sont excités, de même que ceux régulant la sudation (neurones sudo-moteurs) alors que ceux régulant la vasoconstriction de la peau sont inhibés. Il est probable que ces réflexes dépendent de réseaux réflexes spinaux (Jänig, 1995). Cette activation est manifeste dans la moelle épinière qui a été isolée des structures supra-spinales dans des expérimentations animales et chez l'humain en post-traumatisme. Lorsque la moelle a été séparée du tronc cérébral, presque tous les réflexes des neurones sympathiques

disparaissent pour plusieurs jours ou semaines. Dans cet état aigu nommé «choc spinal», les réflexes relevant de l'activité continue du système nerveux sympathique projetant vers des organes viscéraux qui ne régulent pas les vaisseaux sanguins sont intacts et le choc spinal semble être absent (Jänig et McLachlan, 1987; dans Jänig, 1995). Une fois la condition chronicisée, une stimulation cutanée nociceptive est suivie par le rehaussement d'activité dans les neurones sudomoteurs, les neurones vasoconstricteurs musculaires, et une inhibition de longue durée des neurones vasoconstricteurs cutanés, qui perdure jusqu'à 10 minutes après un stimulus de durée de 10 secondes. Ce type de réflexes exagérés liés à des influx nociceptifs dépend spécifiquement de mécanismes sympathiques, sous le contrôle des circuits autonomes spinaux, responsables de la régulation vasomotrice. Les voies descendantes qui véhiculent l'information depuis les centres supra-spinaux cessent de réguler les circuits spinaux, d'où l'altération des réflexes de thermorégulation normaux (Cahana et Forster, 2005). Ce qui démontre la gestion immédiate des centres supra-spinaux sur les tâches sympathiques.

2.7.8 La filière vagale de modulation de la douleur

Nous avons exposé la relation établie entre la régulation cardiaque vagale et la modulation de la perception de la douleur. La découverte de la relation entre une pression sanguine élevée et une perception diminuée de la douleur a suscité divers questionnements sur les mécanismes sous-jacents responsables, désignant a priori les mécanismes vagues impliqués dans l'activation des barorécepteurs. Plusieurs évidences indiquent que le système somatosensoriel et le système de régulation cardiovasculaire sont fonctionnellement liés, et désignent un rôle des barorécepteurs dans les interactions cardiovasculaires et somatosensorielles (Dworkin et al., 1979; Maixner et Randich, 1984; Maixner et al., 1982; Randich et Hartunian, 1983; Randich et Maixner 1984ab; dans Zamir et Maixner, 1986). L'activation des afférences vagues cardio-pulmonaires peut conduire soit à une facilitation, ou soit à une inhibition de la nociception (Randich et Gebhart, 1992; dans Ness et al., 2000). Les données soutenant le paradigme de notre étude indiquent bien que l'activation des barorécepteurs carotidiens et cardio-pulmonaires dépendant du système parasympathique peut moduler le traitement de l'information nociceptive, particulièrement en atténuant l'intensité perçue de stimuli douloureux. Les évidences indirectes supportant ce processus d'influence parasympathique sont d'abord provenues d'études démontrant que la stimulation d'afférents du nerf vague atténue l'activation de neurones à large spectre et de neurones nociceptifs de la voie spinothalamique, d'où atténuation de la nociception et de la perception de douleur. La stimulation vagale s'est avérée être un puissant modificateur des

processus somatosensoriels, dont particulièrement de la nociception. Cependant cet effet s'illustre aussi inversement avec des propriétés pro-nociceptives (Ammons et al., 1983; Theis et Foreman, 1981, 1983; dans Maixner et Randich, 1984; Ren et al., 1988, 1991a,b; Bossut et Maixner, 1996; dans Ness et al., 2000). Des évidences directes de l'influence vagale ont été établies en démontrant que l'augmentation du tonus vagal par l'activation physiologique des barorécepteurs induit une antinociception chez le rat (Maixner et Randich, 1984). L'accroissement expérimentale du volume sanguin par perfusion qui déclenche l'expression du réflexe cardio-pulmonaire a permis de produire une antinociception expérimentale profonde et durable chez le rat, et inversement, une intervention de vagotomie bloquant le baroréflexe produisant une atténuation significative de l'antinociception (Maixner et Randich, 1984). Ces auteurs soulevaient qu'une activation des afférences vagales jouent un rôle d'entremise dans l'analgésie concomitante.

Avec l'observation d'une élévation du seuil de perception de la douleur chez l'humain hypertensif (Zamir et Shuber, 1980; dans Ghione, 1996), on a établi que, si elle n'est pas invariable, il y a une relation claire entre l'activation du baroréflexe et la perception de la douleur (Pickering, 2003). D'ailleurs, les médications qui affectent la pression sanguine peuvent modifier aussi la réponse à la douleur (Colville et chaplin, 1964; Dworkin et al., 1979; Fielding et al., 1978; Kostowski et Jerlicz, 1978; Little et Rees, 1978; Reddy et al., 1980; dans Zamir et Maixner, 1986), et, des médications analgésiques ont aussi une influence sur la pression sanguine (De Jong et al., 1983; Feldberg et Wei, 1978; Laubie et Schmitt, 1980, 1981; Lemaire et al., 1978; Loh et al., 1976; Tseng et al., 1976; dans Zamir et Maixner, 1986). Ces données ajoutent à la conception du système de régulation de la douleur en y intégrant une influence cardiovasculaire sur la modulation de la perception de la douleur.

L'accroissement de l'activité vagale engendré par l'activation des barorécepteurs serait à la source de l'effet antinociceptif. Cette relation n'est toutefois pas linéaire, mais dépendante de l'intensité de la stimulation, car il apparaît qu'une faible stimulation vagale produirait plutôt une réaction inverse, pro-nociceptive, alors que des stimulations plus intenses conduisent à l'effet inhibiteur, antinociceptif (Ren et al., 1988, 1991; dans Ness et al., 2000). Reprenant d'ailleurs un protocole de recherche déjà vérifié sur des rats, une étude récente, appliqué sur des sujets humains pourvus d'un stimulateur vagal implanté visant au contrôle de l'épilepsie, a démontré qu'une légère augmentation artificielle de l'activation vagale, obtenue par une stimulation de faible intensité du nerf vague, abaisse le seuil de perception de la douleur à des stimuli thermiques cutanés. Cet effet opposé pro-nociceptif, fût acquis sans aucune variation

hémodynamique significative; indiquant qu'il n'était pas subordonné à des altérations de pression sanguine (Ness et al., 2000). Il n'était pas possible de soumettre ces sujets à de hautes intensités, mais les études de Ren et al. chez le rat, indiquent que lorsque les intensités de stimulation vagale étaient ensuite augmentées, les effets antinociceptifs émergeaient, et qu'à de telles intensités, les mesures hémodynamiques étaient invariablement altérées.

Dans le contexte d'une modulation du SNA sur la perception de la douleur, l'augmentation du tonus vagal serait l'évènement déclencheur. Engendré par les fluctuations de la pression sanguine, un indice de tonus vagal est révélé par la **variabilité du rythme cardiaque**. La variabilité de la pression qui induit le baroréflexe est un déterminant de la variabilité cardiaque. Les fluctuations du rythme cardiaque qui provoquent en retour des fluctuations parallèles dans le niveau de pression, peuvent être interprétées comme un indice d'activité autonome supplémentaire (Mancia et al. 1985; dans Mancia et al. 1986). Bien que ces mécanismes ne soient pas entièrement expliqués, plusieurs aspects majeurs ont été élucidés, dont la prééminence du baroréflexe d'engager fortement l'influence vagale. Plusieurs évidences désignent ce rôle du baroréflexe dans la modulation de la perception nociceptive. La branche cardiaque du baroréflexe est une puissante source d'influences afférentes vagales de régulation autonome cardiaque, et est le principal générateur de mesures comme l'arythmie sinusale respiratoire et la variabilité du rythme cardiaque (Reyes del Paso et al., 1996; Sleight et al., 1995, dans Yasumasu et al., 2006).

2.8 La respiration

Comme pour la fonction cardiaque, la fonction respiratoire est une activité cyclique continue qui présente des fluctuations de rythme autour d'un rythme respiratoire fondamental moyen. Les neurones inspiratoires et les neurones expiratoires situés dans le bulbe rachidien s'activent et s'inhibent mutuellement alternativement créant un cycle inspiration – expiration, envoyant alternativement les influx excitateurs vers les muscles inspireurs et expirateurs. Outre ce cycle rythmique fondamental d'activations alternatives des neurones inspiratoires et expiratoires, la respiration peut adopter des variations considérables en fonction de conditions métaboliques tissulaires. L'accroissement des besoins en oxygène et l'augmentation de gaz carbonique entraînent une augmentation de la ventilation alvéolaire. Les stimuli le plus puissant du centre respiratoire proviennent des chémorécepteurs sanguins carotidiens et aortiques qui captent les concentrations sanguines en gaz carbonique et en ion hydrogène. Lorsqu'elles excèdent leur

valeur normale, un processus réflexe s'enclenche sous l'activation des chémorécepteurs (Wasserman et al., 1979; dans Wientjes, 1992). L'intensité des influx inspiratoires et particulièrement expiratoires augmente alors considérablement et les oscillations entre les centres inspiratoire et expiratoire s'accélère, augmentant la vitesse et la profondeur de la respiration, augmentant l'élimination pulmonaire du CO_2 . Cette boucle de rétrocontrôle maintient les niveaux artériels de pCO_2 et de pH dans des concentrations étroites. Les centres respiratoires reçoivent des efférences des nerfs vague et glosso-pharyngien innervant les chémorécepteurs qui déclenchent des réflexes d'excitation ou de dépression (Guyton, 1996). Ils reçoivent aussi des efférences des centres supérieurs corticaux qui peuvent surmonter les mécanismes du contrôle respiratoire répondant aux besoins métaboliques. Ces influences sont alors responsables des changements respiratoires durant des fonctions cognitives, la parole, le sommeil et les états émotionnels (Bass et Gardner, 1985; dans Wientjes, 1992). Sans autre cause de stimulation respiratoire, une tâche mentale stressante peut augmenter le rythme respiratoire et le volume inspiratoire (Allen et al., 1986; Carroll et al., 1986, 1987; Sims et al., 1988; et autres, dans; Wientjes, 1992). Dans des situations de stress intense, la coordination du mécanisme de contrôle des métabolites est surpassée par les influences nerveuses pour produire une activité ventilatoire exagérée (hyperventilation). Cette hyperactivité entraîne des changements biochimiques sanguins; l'alcalose et l'hypocapnie modifient la perfusion myocardique en O_2 , génèrent des variations de l'ECG et de l'EEG, des spasmes musculaires, une augmentation de l'activité sympathique et une inhibition du tonus vagal cardiaque. L'hyperventilation peut être provoquée volontairement ou induite par des stimulations émotionnelles, menaçantes, aversives, et douloureuses (Grossman et Wientjes, 1989; dans Wientjes, 1992). Un accroissement de la fréquence respiratoire a été associé aux situations où la possibilité d'évitement du stimulus (coping actif) est restreint sinon impossible, notamment dans un état de douleur (Allen et al., 1986; Dudley et al., 1964; Freeman et al., 1986; Suess et al., 1980; dans Wientjes, 1992), et l'hyperventilation pourrait être utilisée comme un index complémentaire évaluant l'impact d'un stimulus aversif (Wientjes, 1992).

Les centres respiratoires sont composés de trois groupes principaux de neurones distribués dans le bulbe et la protubérance : un groupe inspiratoire dorsal; responsable de l'inspiration, un groupe respiratoire ventral; qui contient à la fois des neurones inspiratoires et expiratoires, et le centre pneumotaxique, situé dans le noyau parabrachial, qui participe au contrôle de la fréquence respiratoire en inhibant ou facilitant l'inspiration par action sur le groupe dorsal. Presque tous les neurones du groupe dorsal (émettant les décharges inspiratoires) se trouvent dans le noyau du tractus solitaire (NTS) qui reçoit les nerfs vague et glossopharyngien; transmettant les signaux

afférents des chémorécepteurs, barorécepteurs, et récepteurs pulmonaires. Tout comme dans le contrôle à court terme de la rythmicité cardiaque, le rythme respiratoire de base prend naissance dans le NTS. Situé à 5 mm en avant du groupe dorsal, le noyau ambigu, dans sa partie rostrale contient le groupe de neurones respiratoires ventral, dont certains neurones sont responsables de l'expiration active, mettant en jeux les muscles abdominaux, engagée lorsque des niveaux élevés de ventilation doivent être réalisés. Les neurones du groupe ventral sont presque complètement inactifs pendant une respiration calme et normale, produit unique de la commande inspiratoire du groupe dorsal. Quand la commande ventilatoire doit augmenter, le NTS envoie des influx au noyau ambigu, stimulant la participation du groupe ventral à l'augmentation de ventilation en conséquence, en entraînant l'expiration (Guyton, 1996). Le noyau ambigu adapte aussi la fréquence cardiaque aux variations mécaniques de pression intrathoracique déterminée par les mouvements respiratoires d'inspiration et d'expiration. Elle influence dans une moindre mesure le baroréflexe (Guyton, 1996). Des neurones du noyau ambigu reçoivent des intrants des barorécepteurs qui modifient le potentiel de membrane de ses neurones. La capacité de décharge des neurones cardio-vagaux apparaît fluctuer en parallèle à la respiration (Gilbey et al., 1984; dans Eckberg, 2003).

Les motoneurones cardiaques vagues répondent davantage dans une phase du cycle respiratoire, ce qui entraîne une modification transitoire du rythme cardiaque. Cette variation de rythme se définit par une augmentation modeste de la fréquence cardiaque à l'inspiration, et sa diminution à l'expiration. C'est «**L'arythmie sinusale respiratoire**» (ASR). Contenue dans certaines limites, l'accroissement du volume inspiratoire augmente l'amplitude de l'ASR associée, et une augmentation de la fréquence respiratoire produit une diminution progressive de l'ASR (Hirsch et Bishop, 1981; Angelone et Coulter, 1964; Grossman et Kollai, 1993; Saul et al., 1989; dans Bernston et al., 1997). Ce mécanisme dépend d'origines centrales et périphériques. L'arythmie respiratoire est liée à plusieurs facteurs : modulation directe des centres vagues par les centres respiratoires, réponses réflexes à l'inflation pulmonaire associée à une augmentation de la pression intrathoracique, réponse baroréflexe aux oscillations respiratoires de pression artérielle, action sur le nœud sinusal du volume atrial et réflexe de Bainbridge (Elghozi et al., 1991; Laude et al., 1995; Task force, 1996; dans Souza Neto et al., 2003). L'explication centrale relève d'une interaction directe entre les centres autonomes cardiovasculaires et les centres respiratoires, faisant intervenir le noyau dorsal du vague (noyau cardio-pneumoentérique) aussi impliqué dans le baroréflexe (Guyton, 1996). L'explication mécanique est liée à la modification de la pression veineuse de retour due à l'inspiration: l'abaissement de la coupole diaphragmatique en inspiration

induit un pompage de sang abdominal dans la cage thoracique avec distension de barorécepteurs du circuit veineux situés dans l'oreillette droite provoquant une inhibition parasympathique, ce qui revient à une stimulation sympathique (reflexe de Bainbridge). Une explication mécanique locale directe, par distension des fibres du nœud sinusal à l'inspiration (donc indépendamment du SNA) existe également, mais son importance est sans doute négligeable (Clairambault et al., 1997). Il y a aussi une stimulation de mécanorécepteurs pulmonaires à l'inspiration, qui produit les mêmes effets; une augmentation des fréquences d'influx provenant des mécanorécepteurs pulmonaires est une source d'arythmie respiratoire. La fréquence et le volume respiratoire ont une influence récursive sur la variabilité cardiaque. De sorte que lorsque l'on mesure la variabilité cardiaque dans la quantification du tonus vagal du signal cardiovasculaire, on doit conjuguer l'effet du signal de l'arythmie sinusale respiratoire (Bernston et al., 1997).

2.8.1 L'aspect cardio-vagal du rythme respiratoire

Les paramètres respiratoires qui affectent le rythme cardiaque incluent la fréquence respiratoire, le volume inspiratoire, la pression partielle de CO_2 , le ratio temporel d'expiration / inspiration (Schipke et al., 1999; Polyhonen et al., 2004; Henry et al., 1998; Strauss-Blasche et al., 2000; Furutani et al., 1997; dans Tripathi, 2004). Les facteurs les plus importants apparaissent être; la modulation de la pression de remplissage cardiaque par les mouvements respiratoires, la modulation respiratoire directe de l'activité sympathique et parasympathique à même le tronc cérébral, et la modulation exercée par le rétrocontrôle du baroréflexe (Abel et Waldhaussen, 1969; Gilbey et al., 1984; Eckberg et al., 1980; dans Tripathi, 2004).

Les motoneurones autonomiques cardiaques exhibent un flux continuellement variable de décharges. Dans le cas des motoneurones vagues, le facteur dominant déterminant les décharges toniques, provient de l'activation des barorécepteurs (Polosa et al., 1979; dans Kollai et Koizumi, 1981). Cette tonicité s'exprime en une rythmicité caractéristique dont les oscillations sont principalement associées avec les pulsations artérielles, mais la respiration imprime aussi son rythme dans l'arythmie sinusale respiratoire. Dans la variabilité à court terme du rythme cardiaque, l'efficacité de l'intrant du barorécepteur change durant le cycle respiratoire, correspondant à une variation physiologique périodique du rythme cardiaque. La respiration surimpose un autre rythme oscillatoire réciproque où les neurones sympathiques ont davantage d'activité exprimée durant l'inspiration alors que les neurones parasympathiques déchargent davantage durant l'expiration (Eckberg, 2003). Il y a ainsi un rythme de décharges cardiaques

alternatif transitoire des branches autonomiques dépendant de la respiration (ASR). Cette variation périodique du rythme s'observe simultanément aux phases expiratoire et inspiratoire, où la période cardiaque allonge et diminue respectivement (Katona et al., 1970; dans Brownley et al., 2000). L'ASR représente une inhibition phasique de l'influence parasympathique sur le contrôle du rythme cardiaque, ou, autrement dit; une variation fréquentielle du tonus vagal. L'action des générateurs cardiorespiratoires centraux engendrent les rythmes cardiaque et respiratoire intrinsèques en modulant les influx autonomiques. Les capteurs mécaniques et chimiques périphériques agissent en retour sur les rythmes des générateurs centraux, et sur l'importance du tonus vagal; l'ASR est le produit des composantes tonique et phasique du contrôle parasympathique (Berntson et al., 1993; dans Brownley et al., 2000). En essence, l'ASR est le résultat de fluctuations vagales sur le nœud SA, et cet effet détermine une forme spontanée de modulation du rythme cardiaque par le SNA.

On observe une cohérence des réponses autonomes entre l'activité cardiaque, le contrôle de la tension artérielle, et l'activité respiratoire. Des études ont cherché à isoler les effets relatifs d'un de ces systèmes sur les autres. Puisque la pression artérielle et les intervalles inter battements cardiaques (R-R) fluctuent parallèlement à des fréquences respiratoires basses, ces fluctuations ont été historiquement attribuées à la boucle réflexe des barorécepteurs (Anrep, 1935; dans Mendelowitz, 1999; De Boer et al., 1987; dans Brada et al., 2001). Des études plus récentes semblent toutefois attribuer ces fluctuations d'abord à des processus intervenant à même le SNC (Mendelowitz, 1999; Eckberg, 2003). Les études par analyses spectrales n'indiquent cependant pas la direction de ces fluctuations, quel changement précède quel autre, soit plus spécifiquement; quel est le phénomène physiologique initiateur de ces variations (Brada et al., 2001). On a récemment suggéré un rôle dominant au contrôle respiratoire. La forte cohérence observée entre la pression artérielle, l'intervalle R-R et l'activité musculaire sympathique aux fréquences respiratoires résulterait d'influences respiratoires sur ces variables, et cette association temporelle ne reflèterait pas la physiologie du baroréflexe artériel. La respiration aux fréquences normales n'exerce pas d'influence sur le rythme autonome à basse fréquence. Enfin, les fréquences cohérentes entre les mesures autonomes et hémodynamiques varient continuellement et profondément (Brada et al., 2001); d'où l'hypothèse d'un processus central. Au niveau central, un lien anatomophysiologique inhibiteur est connu entre les motoneurones vagues et les neurones inspiratoires; produisant une réduction d'activité vagale durant l'inspiration, sans qu'il y ait cependant d'augmentation réelle d'activité sympathique simultanée (Merril, 1975; Mitchell et Warwick, 1955; dans Kollai et Koizumi, 1981; Loewy et Spier, 1990; dans Mendelowitz, 1999).

De nouvelles évidences suggèrent que les oscillations parallèles entre la variabilité du rythme cardiaque et les fluctuations respiratoires résultent de l'influence des centres respiratoires du tronc cérébral sur les motoneurones sympathique et parasympathique plutôt que d'un effet découlant du baroréflexe (Eckberg, 2003; dans Tripathi, 2004). Bien qu'encore méconnu, ce lien expliquerait un effet de contrôle (« *gating* ») central des centres respiratoires sur les motoneurones cardio-vagaux. Ces neurones répondent davantage aux stimuli des barorécepteurs en fin d'inspiration et en début d'expiration. Cela fait intervenir un mécanisme respiratoire parallèle qui module les influences vagales, et sympathiques, dans la réponse aux stimulations des barorécepteurs (Eckberg et al., 1985; dans Eckberg, 2003). Une étude récente propose que la séquence de la cascade d'effets : ↗ augmentation de la pression → activation des barorécepteurs → allongement du rythme cardiaque (↗ R-R) → ↘ réduction de la pression, serait ordonnée par la respiration. La respiration initiant la cascade, rajoutant une nouvelle variable : l'inspiration, en début de cycle respiratoire. (1) L'inspiration permet l'expression relative du tonus sympathique par inhibition vagale, (2) ce tonus augmente la pression, (3) dont l'élévation déclenche le baroréflexe qui entraîne une activation vagale et la prolongation de la période R-R compensatoire avec une inhibition sympathique, (4) la résultante diminue la pression, entraînant un raccourcissement de la période R-R (Rothlisberger et al., 2003; dans Eckberg, 2003).

La quantification de l'arythmie respiratoire est parfois utilisée comme un index simple de contrôle vagal puisque les variations d'amplitude de l'ASR sont corrélées avec l'activation du système parasympathique sur le cœur (Brownley et al., 2000; Task Force, 1996; Elghozi et al., 1991; Laude et al., 1995; Fortrat et al., 1997; dans Souza Neto et al., 2003). Une réduction de la modulation respiratoire de l'activité vagale cardiaque est aussi utilisée comme index pathophysiologique clinique (Townend et Littler, 1995; dans Mendelowitz, 1999; Carney et al., 2001; Emdin et al., 2001; Hsieh et al., 1999; Lucini et al., 2002; dans Grossman et al., 2004). Cependant, la fréquence respiratoire chez l'humain varie considérablement, tant au repos qu'en activité (Lenfant, 1967; dans Eckberg, 2003; Wientjes, 1992; Priban, 1963; van den Aardweg et Karemaker, 1991; dans Bernston et al., 1997), d'où la difficulté d'isoler son effet propre au travers du rythme cardiaque. Le mécanisme de l'ARS étant multifactoriel, l'application de l'analyse de la respiration intégrée à la l'analyse de la variabilité cardiaque est très délicate, et peut s'avérer confondante. Une variété d'influences respiratoires peut affecter la VRC.

Pour évaluer l'effet de l'ASR sur le rythme cardiaque en condition expérimentale, on a recours à une respiration de rythme contrôlé afin d'accentuer cette influence. Une respiration contrôlée, lente et profonde, permet de d'augmenter l'ASR, pour déterminer une oscillation conséquente de la fréquence cardiaque d'environ 30 % (Souza Neto et al., 2003; Lehrer et al., 2003; dans Eckberg; 2003). Par contre, l'intégration de ce modèle à une mesure du tonus vagal spontanée introduit une difficulté supplémentaire importante car elle nécessite l'imposition d'un rythme respiratoire contrôlé pour accentuer et isoler la valeur de l'ASR. Dans un tel cas, la tâche de contrôle exigée est susceptible, à elle seule, de modifier notablement la valeur de la variabilité du rythme cardiaque, puisqu'une opération mentale ou un stress quelconque peuvent exercer un effet substantiel sur la VRC, comme sur la respiration (Pagani et al., 1986; Patwardhan et al., 1995; Ditto et France, 1990; Lawler et al., 1991; Stephensen et al., 1981; dans Bernston et al., 1997; Reyes del Paso et al., 1996; Robbe et al., 1987; Steptoe & Sawada, 1989; Reyes del Paso et al., 2004; Steptoe et Sawada, 1989; Reyes del Paso et Gonzalez, 2004; dans Yasumasu et al., 2006; Stark et al., 2000). Le couplage respiratoire – vagal peut être altéré par le simple contexte expérimental spécifique (Inui et al., 1995; Loewy et Spyer, 1990; Neafsey, 1990; dans Bernston et al., 1997; Stark et al., 2000). Contrôler la fréquence d'un rythme respiratoire provoque une réduction de la période cardiaque, sans être accompagnée de changements dans la VRC. On présume que le contrôle de la fréquence respiratoire pourrait interférer avec le contrôle cardiovasculaire central. La validité de l'ASR comme index de tonus vagale est questionnée (Stark et al., 2000). Des études indiquent que l'ASR en respiration non-contrôlée n'est qu'un indice prédictif modérée de la VRC, et la prudence est de mise dans son interprétation comme indice parasympathique (Sasano et al., 2002; Hayano et Yasuma, 2003; dans Grossman et al., 2004).

Mentionnons que l'effet de l'ASR sur le rythme cardiaque est peu marqué en respiration normale (non contrôlée), car l'oscillation attribuée à l'ASR peut déterminer une oscillation de 5% dans le rythme cardiaque (Laude et al., 1995; dans Souza Neto et al., 2003). D'ailleurs, plusieurs auteurs soulèvent que les changements du rythme cardiaque associés aux fréquences respiratoires ne reflètent pas les variations générales du tonus vagal parce-que la moyenne des intervalles R-R est presque constante dans toutes les fréquences de respiration (Hirsch et Bishop, 1981; Brown et al., 1993; Grossman et al., 1991; Grossman et Kollai, 1993; Hayano et al., 1994; Madden et Savard, 1995; Patwardhan et al., 1995; dans Bernston et al., 1997). Des études démontrent qu'il n'y a pas de différences significatives entre des effets d'une respiration contrôlée ou non-contrôlées sur la VRC (Goldberger et al., 1996; Kim et al., 1997; dans Goldberger et al., 2001). De plus, des

validations intra et inter individus doivent être prisent en compte dans l'analyse de l'ASR, car les facteurs affectant le contrôle vagal et l'ASR peuvent grandement différer entre les sujets, et même grandement fluctuer intra sujet (Grossman et Wientjes, 1986; Grossman et Kollai, 1993; dans Bernston et al., 1997; Grossmans et al., 1991; dans Grossman et al., 2004).

Finalement, pour pallier aux difficultés d'interprétation associées à la variable respiration, le traitement des données physiologiques intra sujet de l'intervalle R-R impliquant une correction des paramètres respiratoires dans la variabilité du rythme cardiaque semble procurer un index sélectif adéquat du contrôle vagal du cœur, l'amplitude de l'ASR étant typiquement corrélée au contrôle moyen cardiaque (Bernston et al., 1997).

2.8.2 Respiration et nociception

Un stimulus sensitif intense ou douloureux provenant de n'importe quelle zone corporelle peut stimuler les centres respiratoires par voie réflexe. Un exemple courant s'illustre par la dyspnée inspiratoire intense provoquée par un saisissement soudain sous une douche froide (Vander et al. 2004). Une simple piqûre d'aiguille suffit à modifier brusquement la fréquence et la profondeur de la respiration (Guyton, 1996). Il en est de même pour des stimuli de nature psychologique. Les états émotionnels s'accompagnent souvent d'une stimulation marquée du centre respiratoire, telle que la ventilation accrue déterminée par la peur ou les états d'anxiété. Le contrôle respiratoire provient alors essentiellement des voies descendantes des centres corticaux supérieurs qui outrepasse les centres respiratoires (von Euler, 1977; Bass et Gardner, 1985; dans Wientjes, 1992). Cependant, ce type de stimulus n'affectent le rythme respiratoire que de façon transitoire car ses déterminants physiologiques habituels dominent rapidement et corrigent aussitôt ces effets aberrants (Guyton, 1974). Les stimulations nociceptives exercent ainsi une influence momentanée sur le cycle respiratoire. Elles causent une augmentation de la fréquence respiratoire, du flot respiratoire moyen et du rythme d'activité du diaphragme et d'amplitude de la ventilation. On postule que cette influence provient de l'activation de fibres afférentes cutanées nociceptives A δ et de fibres afférentes musculaires (Duranti et al., 1991). Une étude récente rapporte que les effets spécifiques d'une stimulation douloureuse soudaine ou insolite sur la respiration s'estompent lorsque la stimulation devient plus constante ou familière. Les réactions initiales s'expriment par l'augmentation du rythme respiratoire, du volume de ventilation, et des proportions des écoulements inspiratoires et expiratoires par rapport aux mesures de base. Lorsque le stimulus est

soutenu pour de plus longues durées, il y a habitude et seule l'augmentation du rythme respiratoire est maintenue (Kato et al., 2001).

Selon certains auteurs, les irrégularités respiratoires de même que les durées de pauses expiratoires semblent être associées aux dimensions émotives (affects positifs versus affect négatifs). Des données physiologiques suggèrent que les patrons de respiration reflètent les dimensions d'une réponse émotionnelle reliées aux contingences de ces situations. Les principales dimensions impliquées dans les variations du rythme respiratoire seraient définissables selon trois axes : calme-excitation, relaxation-tension, coping actif-coping passif (Boiten, 1998; Boiten et al., 1994). L'augmentation du rythme respiratoire à la douleur pourrait être considérée comme une réponse de coping passif (Grossman et al, 1981; dans Wientjes, 1992).

2.9 Les mesures du tonus autonome

L'évaluation de l'activité du système nerveux autonome peut être réalisée par le recours de divers moyens d'investigation : des mesures de vasomotricité (Baron et Engler 1996; Schurmann et al. 1996), de thermorégulation (Bonelli et Koltringer 2000; Frank et al. 1999; Matsunaga et al. 1998; Parmeggiani et al. 1984), pupillométrie (Filipe et al. 2003; Pena et al. 1995), de même que de fonctions hormonales et digestives (Elmqvist 2001; Lindblom et al. 2000; Rayner 2001), etc. (dans Viola, 2004). Particulièrement, la mesure de la fréquence cardiaque instantanée qui résulte directement des mécanismes physiologiques autonomes est couramment utilisée pour mesurer le tonus autonome.

2.9.1 L'intérêt de la variabilité du rythme cardiaque (VRC)

En raison de sa capacité à moduler rapidement la fréquence cardiaque, l'activité du système nerveux autonome peut être évaluée par la mesure de la variabilité du rythme cardiaque (Task Force, 1996; Souza Neto et al., 2003). L'analyse de ses variations est très largement utilisée dans le but de révéler et quantifier les contrôles autonomes (Akselrod et al., 1981, 1985, 1987; Pagani et al., 1986; Kamath et Fallen, 1993; Stein et al., 1994; Montano et al., 1994; Taylor et Eckberg; 1996, 2000; et autres). Les mesures de l'activité cardiaque constituent un moyen simple et non invasif d'évaluation du SNA.

Initialement, des recherches attirèrent l'attention sur l'importance de l'existence d'un rythme physiologique variable incorporé à même le signal battement-à-battement du rythme cardiaque (Sayer, 1973; Penaz et al., 1968; Luczak et Luring, 1973; Hirsh et Bishop, 1981; dans Malik et al., 1996). Parce-que la présence de la variabilité du rythme cardiaque est directement due aux effets autonomiques sur le nœud SA, et parce-que sa mesure s'avère simple à capter, l'usage de la variabilité cardiaque comme index d'activité vagal et de discrimination d'activité sympathique / vagale s'est largement rependue (Goldberger, 1999).

L'importance critique exclusive de ce phénomène devint prépondérante lorsqu'il fut confirmé que la variabilité du rythme cardiaque s'avère une source déterminante d'indications prédictives de mortalité à la suite d'un infarctus du myocarde (Kleiger et al., 1987; Malik et al., 1989; Bigger et al., 1992; dans Task Force, 1996). Cette découverte a eu des répercussions considérables en cardiologie d'autant que ces variations du rythme ont été associées de façon prédictible à des conditions létales. Mais aussi secondairement en plusieurs domaines d'étude, dont en psychophysiologie où cet indice est maintenant communément employé pour sonder le SNA, par exemple en vue d'explorer ses interactions avec la perception et définir ses effets lors d'événements psychologiques (Berntson et al. 1997). La portée pathophysiologique, diagnostique de même que pronostique des changements dans la variabilité du rythme cardiaque a été établie par de multiples études (Task Force, 1996; Goldberger, 1999). Entre autres, une réduction de VRC a été rapportée dans plusieurs affections cardiaques et neuropathies diabétiques. La variabilité cardiaque fournit un facteur pronostic dans l'insuffisance cardiaque et les maladies coronariennes, la mortalité étant d'autant plus importante que les indices caractérisant la variabilité cardiaque sont diminués; établissant une relation inverse entre l'amplitude de la VRC et la morbidité (Bigger et al. 1993; Lombardi et al. 2001; Tsuji et al. 1996; dans Viola, 2004; Fallen, 2000). Il est aussi clairement établi que la chute de la variabilité cardiaque est associée à une augmentation de la mortalité chez les personnes âgées (Tsuji et al., 1994; dans Viola, 2004). En règle générale on associe des valeurs supérieures de variabilité du rythme cardiaque à des mécanismes de contrôle autonome cardiaque plus efficaces (Lewis, 2005). Pratiquement, la variabilité du rythme cardiaque (VRC) est réduite dans les circonstances où l'activité du SNA est faible. Le développement d'une périodicité du rythme cardiaque (constance d'intervalles) signifie strictement une perte de contrôle autonome sur la régulation de l'organe (Fallen, 2000), et la diminution de la VRC est un indicateur de certains états pathologiques (Karemaker, 1997; Jasson et Swynghedauw, 1998). D'où l'intérêt immédiat pour l'exploration clinique de cet indice, abondamment utilisé dans l'étude du contrôle autonome cardiaque, où la variabilité du rythme

peut révéler une information vitale sur la morbidité cardiovasculaire, ou simplement être utilisée comme estimation du tonus vagal.

Afin de développer un marqueur quantitatif fiable de l'activité autonome, un groupe d'étude («Task force») a été mandaté pour déterminer des critères d'utilisation et paramètres d'analyse de la variation du rythme cardiaque (VRC) (heart rate variability; HRV), avalisés par l'European Society of Cardiology et la North American Society of Pacing and Electrophysiology. L'objet de l'étude concernait les variations dans l'intervalle entre des battements cardiaques consécutifs et les oscillations entre des rythmes cardiaques instantanés consécutifs dérivés d'un électrocardiogramme. Un avantage majeur de cet outil provient de ce qu'il est non-invasif et de procédé relativement simple. Des chercheurs recrutés de domaines spécialisés en physiologie, médecine, mathématique et génie ont été employés à établir les corrélats physiologiques sûrs permettant d'isoler les effets du SNA sur le rythme cardiaque. La VRC s'avère un outil précieux pour investiguer l'activation sympathique et parasympathique telle une fenêtre privilégiée sur le SNA (Task Force, 1996). La littérature abonde d'études faisant usage de l'indice de la VRC, appliqué à une multitude de conditions, en toutes circonstances où l'observation des processus autonomes est recherchée.

2.9.2 L'observation des variations autonomes par la méthode de l'analyse des variations du rythme cardiaque

La fréquence cardiaque normale exprime le contrôle des voies du système nerveux autonome, dont spécialement l'influence vagale (Jalife et al., 1994; dans Malik et al., 1996). La discrimination précise des gérances autonomes durant leurs manifestations pendant une période cardiaque est cependant d'autant plus complexe que plusieurs variables d'appartenance sympathique et parasympathique qui interagissent sur la rythmicité, fluctuent naturellement quasi simultanément. Aussi, discriminer une influence autonome instantanée «épurée» qui domine à un moment distinct est-il subtil. Des préparations animales ont rendu possible de séparer l'activité sympathique de l'activité parasympathique par prélèvement des signaux afférents à destination du cœur, directement sur les nerfs appartenant à chacun des systèmes, ou de bloquer l'influence de l'un pour observer celle de l'autre en contrôlant les variables périphériques, mais il s'agit ordinairement d'observations invasives, ou de protocoles inapplicables chez l'humain.

Un indice s'approchant le plus de l'expression distinctive de chaque composante autonome peut être dérivé d'un signal physiologique naturel; l'activité électrique du cœur, détecté à l'électrocardiogramme (ECG). Lorsque l'influx voyage dans le cœur durant la production d'un cycle cardiaque, les changements de charges ioniques à la surface du muscle cardiaque produisent un courant électrique qui diffuse dans les liquides de l'organisme. Le courant qui atteint la surface corporelle produit des différences de potentiel, captées par des électrodes appliquées sur la peau et enregistrées à chaque battement. L'ECG est un moyen d'appréhender les événements électriques du cœur sous forme de signaux. Il permet de mesurer le cheminement de l'influx depuis son déclenchement avec la dépolarisation auriculaire au début d'un cycle, suivi de son déplacement dans les ventricules, dépolarisés 0,1 à 0,2 seconde plus tard, jusqu'à son épuisement avec la repolarisation ventriculaire et le retour au potentiel de membrane à l'état de repos en la fin de cycle (Vander, 2004; Brownley et al., 2000). Ce voyage de l'influx s'illustre à chaque battement par le cycle séquentiel des ondes correspondantes; P, Q, R, S, T, recueillies en suites d'ondes successives ..._PQRST_PQRST_... par l'ECG. Une période variable d'inactivité du muscle cardiaque sépare les cycles en intervalles, de durées irrégulières. Nous avons vu que ces intervalles sont déterminés par des interactions entre les divisions sympathique et parasympathique sur le nœud SA. Les influences autonomiques induisent des variations dans le rythme d'un battement à l'autre; en accélération ou ralentissement. Elles déterminent ainsi des oscillations au rythme, générant une **variabilité du rythme cardiaque** (Task Force, 1996). Chez l'humain en santé, normalement ces oscillations expriment un patron général d'aspect plutôt aléatoire, sans périodicité, résultant du bombardement compétitif d'influx sympathiques et parasympathiques sur le nœud SA. L'intervalle inter battements à n'importe quel point dans le temps est l'effet net (ou balance) entre la neurotransmission vagale et la neurotransmission sympathique à la jonction synaptique (Fallen, 2000). Ces variations instantanées résultent de l'activité oscillante entre les tonus sympathique et parasympathique et reflète la balance entre ces deux systèmes. À chaque moment, la relâche de l'un ou de l'autre neurotransmetteur est proportionnelle au tonus autonome de l'une ou de l'autre des efférences autonomiques; c'est-à-dire au taux d'impulsions nerveuses qui transitent dans le nerf efférent (Fallen, 2000). La longueur relative des périodes entre les battements ($\Delta R-R$) étant déterminé par les influx autonomes, dont plus spécifiquement les influx vagues ralentissant le cœur, la mesure des intervalles permet d'inférer des informations concernant l'activité vagale à partir des différences de latence inter battement. La mesure de ces oscillations est une réflexion directe de l'activité autonome (Seps et al., 2003).

2.9.3 La mesure des rythmes cardiaques cachés

Les variations du rythme cardiaque peuvent être évaluées de plusieurs façons à partir d'un ECG continu, sur une période de quelques minutes à plus longuement. Les intervalles adjacents entre les complexes d'ondes QRS sont détectés sur la lecture à partir du début d'un cycle ondulatoire donné, et comparés entre eux d'un domaine de temps (époque) à l'autre, du sommet d'une onde R au suivant (intervalle R-R). De nombreuses opérations mathématiques peuvent être appliquées à ces données selon les phénomènes cibles recherchés. Plusieurs variables peuvent être dérivées d'un domaine de temps choisi; un segment d'enregistrement sur une lecture d'ECG. Ces variables ont des significations physiologiques propres : le rythme cardiaque moyen, la moyenne des intervalles, la différence entre le plus court et le plus long intervalle, l'écart-type des intervalles et la variance. L'écart-type reflète toutes les composantes cycliques responsables de la variabilité globale dans la période enregistrée.

Les données recueillies à l'ECG peuvent être transformées en densité spectrale («Power spectral density») qui convertit l'information de la distribution de variance exprimée en fréquences, et permet d'isoler des fréquences d'oscillations caractéristiques. Les méthodes de calcul de densité spectrale sont classifiées en méthodes paramétriques ou non paramétriques, qui s'équivalent en termes de résultats. L'avantage des dernières provient de la simplicité de l'algorithme utilisé, nommément la transformation de Fourier (Fast Fourier Transform ; FFT), et la rapidité des calculs. Il est important de signaler que les pondérations de VRC mesurent les fluctuations des influx autonomes sur le cœur plutôt que le niveau moyen des influences autonomes (Malik et Camm, 1993; dans Task Force 1996).

2.9.4 Signification et interprétation des signaux transformés

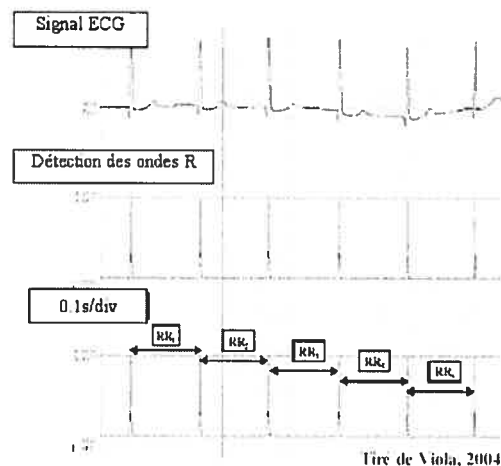
Les intervalles inter battements expriment l'ajustement fin des mécanismes de contrôles battement à battement (Akselrod et al., 1985; Saul et al., 1990; dans Task Force, 1996). Les activités efférentes sympathique et vagale dirigées vers le nœud SA sont caractérisées par des décharges synchrones avec chaque cycle cardiaque. Elles peuvent être modulées par des structures centrales (vasomotrices et respiratoires), et périphériques (oscillation de la pression artérielle et mouvements respiratoires) (Malliani et al., 1991; dans Malik et al., 1996). Ces oscillateurs génèrent des fluctuations rythmiques dans les décharges nerveuses efférentes,

Ainsi, la fréquence de battement est régie par une balance entre les effets chronotropes : i.e. cardio-modérateurs de décharges parasympathiques, et cardio-accélérateurs de décharges sympathiques. Les principales impulsions des fluctuations périodiques proviennent des arythmies respiratoires, de l'influence baroréflexe associée détectant la pression sanguine, et de la thermorégulation (Sayers, 1973; Akselrod et al. 1985; dans van Ravenswaaij-Arts et al. 1993; Lewis, 2005).

2.9.5 Définition de la VRC

La variabilité du rythme cardiaque est la quantité de fluctuation du rythme cardiaque autour de la moyenne du rythme cardiaque. C'est la variation de l'intervalle de temps séparant deux battements consécutifs; concrètement, l'analyse battement à battement, entre les ondes R-R de l'électrocardiogramme. La détection des battements nécessite l'identification des ondes R successives du signal ECG; la plus marquée du complexe QRS. La mesure de la VRC implique de quantifier les différences de longueur entre les intervalles R-R, ou les changements du rythme d'un cycle cardiaque au suivant afin d'obtenir des informations détaillées sur les systèmes régulateurs cardiaques (Task Force, 1996). La variation des intervalles de temps séparant deux battements cardiaques consécutifs reflète l'activité du système nerveux autonome (Lewis, 2005). On obtient ainsi des durées successives des intervalles R-R qui sont inversement proportionnelles aux fréquences cardiaques instantanées (fig.). L'analyse de ces intervalles R-R permet de détecter des oscillations régulières de périodes variables (Viola, 2004).

Figure 2.2 : Exemple de conversion de l'ECG en tachogramme R-R (tiré de Viola, 2004)



Utilisée comme un miroir du système de contrôle cardiorespiratoire du SNA, la variabilité du rythme procure une représentation claire des courants de la modulation autonome (van Ravenswaaij-Arts et al., 1993; Goldberger, 1999). Cet indice permet d'évaluer l'apport relatif de chaque membre du système nerveux autonome comme une image instantanée, au moment coïncidant à une période choisie d'observation. La rythmicité est une caractéristique de l'activité des neurones sympathiques et parasympathiques préganglionnaires cardiaques. La variation du rythme des pulsations résulte des deux influences. Les changements de durée d'intervalle R-R sont clairement corrélés à l'activité vagale des neurones cardio-inhibiteurs selon une relation grossièrement linéaire (Kollai et Koizumi, 1981). Une réduction du rythme cardiaque se traduit par une augmentation de l'intervalle R-R, et révèle la phase d'activation parasympathique dans le cycle cardiaque. La VRC exprime donc un index du tonus instantané du système nerveux autonome. Les index de la VRC s'expriment en fréquences, basses ou hautes selon l'influence dominante du moment. Un blocage pharmacologique sympathique et parasympathique, abolit virtuellement la VRC, et un blocage pharmacologique ciblé; sympathique ou parasympathique met en relief les influences respectives des branches autonomes (Goldberger et al., 1999). Elle est aussi dénommée «variabilité de la fréquence cardiaque», «variabilité R-R», «intervalle R-R», «*heart rate variability*» (variabilité de 'rythmicité' cardiaque [VRC]) (Bernston et al, 1997). Ces appellations soulignent que c'est l'intervalle entre battements consécutifs qui est analysé témoignant des influences ponctuelles des voies autonomes, plutôt que le rythme lui-même.

2.9.6 Mesure relative de la balance sympathique / parasympathique

Le concept de balance sympathique / parasympathique (ou «Effet Vagal-Sympathique» [EVS]; Goldberger, 1999) a été proposé comme un rapport mathématique exprimant le jeu d'influences spécifique observé (Pagani et al., 1986; dans Eckberg, 1997; Malliani et al., 1997; dans Golberger, 1999). Il cherche à traduire l'effet net du système nerveux sympathique et du système nerveux parasympathique sur le cœur à un moment donné. C'est-à-dire à décrire le résultat de l'effet dualiste d'influences opposées entre les divisions autonomiques sur le nœud SA en termes de prédominance de l'une sur l'autre comme dans un état compétitif antagoniste, sans regard à leur niveau d'activation individuel absolue respectif. Plusieurs propositions de modèles mathématiques tentent de définir un index précis de cet effet net instantané. La tâche est complexe puisque les variations de tonus des deux divisions autonomiques sont naturellement multifactorielles et difficile à mesurer indépendamment, et d'autant que ces divisions ne se comportent pas continuellement de façon réciproque, mais parfois en variations simultanées dans

la même direction, affectant la discrimination d'un index global. En certaines conditions, des fréquences de variabilité rythmique sont accentuées en réponse à une augmentation de tonus sympathique et vagal, de concert, i.e. plusieurs combinaisons de tonus sympathique et parasympathique peuvent produire un même résultat rythmique (Ori et al., 1992; dans Golberger, 1999; Bernston et al., 1997). D'ailleurs, pour certains auteurs, aucun index précis de balance n'a été pleinement validé, et cette balance sympathico-vagale demeure conceptuelle (Golberger, 1999; Eckberg, 1997, 2000). Le construit théorique de base fait référence au fait qu'en l'absence de toute influence sympathique et parasympathique, le nœud SA décharge à un rythme intrinsèque, déterminant ainsi un intervalle R-R intrinsèque. Lorsque l'effet vagal prédomine, le rythme cardiaque est moindre que le rythme intrinsèque, et inversement lorsque l'effet sympathique prédomine. L'Effet Vagal-Sympathique est défini comme le ratio de l'intervalle R-R observé sur l'intervalle R-R intrinsèque (Goldberger, 1999). De sorte qu'un ratio $EVS = 1$ signifie une balance parfaite entre l'effet sympathique et parasympathique, un ratio $EVS < 1$ exprimant une prédominance sympathique, et un ratio $EVS > 1$ exprimant une prédominance parasympathique. Toutefois, la pertinence de cet index reste conceptuelle, puisqu'il requiert la détermination de l'intervalle R-R intrinsèque par blocage pharmacologique des voies du SNA, ce qui s'avère impraticable de manière routinière en étude clinique. De plus, l'interprétation d'un changement de cet index ne peut spécifier s'il est le résultat d'une augmentation de tonus sympathique, ou une diminution du tonus vagal, ou vice versa, puisque le changement peut refléter l'un ou l'autre ou une combinaison des deux (Porter et al., 1990; Kollai et al., 1994; dans Goldberger, 1999). La moyenne de l'intervalle R-R apparaît être la meilleure et la plus simple option accessible d'index de balance sympathique – parasympathique. La moyenne de l'intervalle R-R est directement reliée à l'activité nerveuse vagale (Katona et al., 1970; Kollai et al., 1994; dans Goldberger, 1999; Goldberger et al., 2001). Alors qu'une mesure de la variabilité du rythme procure la meilleure pondération de la modulation autonome. Aussi est-il suggéré d'utiliser la moyenne de la mesure de l'intervalle R-R comme mesure globale de balance sympathique-parasympathique, de la variabilité du rythme comme une mesure de la modulation autonome par la respiration et l'activité vasomotrice, et l'activité des barorécepteurs comme une mesure de la sensibilité autonome signifiant sa facilité de réponse (Goldberger, 1999).

2.9.7 Variations de la variabilité du rythme cardiaque

Chez les individus normaux, on note naturellement une variance substantielle de la VRC, dont la source est souvent imprécise car multifactorielle (Jose et Taylor, 1969; Pagani et al., 1986;

Kleiger et al., 1991; dans Goldberger et al., 2001; Goldberger, 1999). Plusieurs études ont établi qu'au repos et en position de supination, la majorité de la VRC est directement liée à une prépondérance d'influences parasympathiques (Pomeranz et al., 1985; Akselrod et al., 1981, 1985; Hayano et al., 1991; Goldberger et al., 1994; Bloomfield et al., 1998; Eckberg et al., 1988; Malik et Camm, 1993; Goldberger et al., 1994; Malik et al., 1996; Eckberg, 1997; Berntson et al., 1997; dans Goldberger et al., 2001). Certaines fréquences de la VRC peuvent être accentuées par stimulations sélectives sympathiques ou parasympathiques, ce qui permet d'isoler des oscillations caractéristiques du tonus des divisions autonomes (Ori et al. 1992; dans Goldberger, 1999; Lewis, 2005). Une méthode de discrimination sélective par l'analyse spectrale de l'ECG permet de faire de même.

2.9.8 L'analyse spectrale de l'ECG discriminative des intensités autonomes

L'analyse spectrale de la variabilité du rythme cardiaque est couramment utilisée pour détecter les variations de la régulation autonome cardiovasculaire dans une grande variété de conditions physiologiques. Elle permet d'évaluer les propriétés oscillatoires de l'activité efférente du SNA. Originellement, Hyndman et al. (1971), Kitney et Rompelman, (1980), Akselrod et al. (1981; dans Task Force, 1996), parmi d'autres, ont introduit l'analyse spectrale des fluctuations du rythme cardiaque afin d'observer le contrôle cardiovasculaire autonome battement par battement. Cette méthode procure l'estimation des contributions relatives des divisions sympathique et parasympathique par ségrégation des signaux physiologiques exprimant leur dominance ponctuelle, pour en extraire des marqueurs quantitatifs fiables de l'activité autonome séparée selon ses divisions. L'analyse de domaines de fréquences contribue à la description du contrôle autonome marquant le rythme cardiaque. L'analyse spectrale extrait des fréquences d'oscillations caractéristiques de signaux échantillonnés par l'ECG. Des applications mathématiques permettent de repérer sur le signal ECG chaque pic R et de rechercher un maximum, d'obtenir le signal de l'intervalle R-R et d'étudier ses constituants; en fréquences, d'appartenance spécifique (Souza Neto et al., 2003).

2.9.9 Principe et but de l'analyse spectrale du signal de l'intervalle R-R

La VRC se manifeste comme un signal électrique physiologique oscillatoire qui peut être divisé en ses composantes fréquentielles. Elle peut être définie physiquement comme un ensemble de fluctuations plus ou moins rapides. L'analyse spectrale d'un signal qui oscille régulièrement,

comme la fréquence cardiaque, donne la possibilité d'étudier les fréquences spécifiques des oscillations de ce signal (Souza Neto et al., 2003). Un signal est composé d'une série de fréquences particulières qui lui attribue sa caractéristique unique. Une variation de ce signal implique des variations de ses fréquences. On peut décrire ces oscillations (modulation du signal selon ses fréquences spécifiques) selon leurs caractéristiques physiques: l'intensité du signal (son amplitude), la fréquence ou nombre d'oscillations par seconde exprimé en hertz, et la forme des oscillations. Une analyse des fréquences composantes peut discriminer la différence entre deux signaux de rythme cardiaque. L'enregistrement de l'activité nerveuse qui parcourt un nerf se présente comme un train de d'impulsions électriques répétitives. On peut y discerner des variations de la fréquence des impulsions. Si on visualise le signal d'une succession d'ondes R d'un électrocardiogramme, on distingue un patron oscillatoire de fréquences spécifiques qui reflète le contrôle autonome au nœud SA (Kamath et Fallen, 1993; Akselrod et al., 1981; Malliani et al., 1991; dans Fallen, 2000).

La transformation de Fourier du signal temporel permet de calculer le spectre du signal, et d'accéder à sa représentation fréquentielle. Un spectre est une représentation graphique, distribuant l'énergie du signal en fonction de ses fréquences. L'approche spectrale permet de décrire la variabilité de la fréquence cardiaque non pas en fonction du temps (domaine temporel), mais en fonction des oscillations qui la composent. La filtration du signal permet de séparer des fréquences différentes. L'analyse réduit un signal à ses composantes constitutionnelles de fréquences et quantifie la puissance relative de ces composantes.

L'analyse spectrale permet de déterminer la variance relative – ou énergie relative ('power') – des fréquences de ce signal. L'étude d'un signal (intervalle RR) par l'intermédiaire de l'analyse spectrale, n'indique pas la localisation d'une fréquence particulière dans le temps, mais indique une densité de puissance fréquentielle cumulée. Le traitement de ce signal par un algorithme mathématique permet de séparer les influences de modulation sympathique et vagale du rythme cardiaque (Task Force, 1996; Souza Neto et al., 2003).

Il est généralement accepté que la technique de séparation du signal en domaines de fréquence par «densité spectrale» est appropriée pour quantifier la variabilité du rythme cardiaque. Dans les études de la variabilité du rythme cardiaque, on isole des intervalles R–R ses fréquences composantes, d'amplitudes et de phases différentes. Le principe fondamental consiste en une conversion (démodulation) d'une série temporelle continue d'intervalles R-R en ses fréquences composantes. Le signal de l'intervalle R-R combine des oscillations amples et lentes (basses

fréquences) et des variations plus rapides de faible amplitude (hautes fréquences) (Souza Neto et al., 2003). Une série de pics R-R dans l'axe du temps se transforme en un spectrogramme illustré en deux vagues distinctes représentant les bandes des fréquences contenues; l'une composé de basses fréquences et l'autre de hautes fréquences. Les mesures des fréquences informent de la distribution de la puissance contenue dans le signal du rythme que l'on peut ensuite situer en fonction du temps (Kamath et Fallen, 1993; dans Fallen, 2000). L'avantage de cette opération est d'exprimer une meilleure visualisation du contrôle physiologique au nœud SA. La contribution relative de ces fréquences au signal original peut ainsi être déterminée, et être ensuite attribuée à ses causes physiologiques sous-jacentes (Lewis, 2005).

3 Exemple appliqué d'analyse du spectre des énergies

L'analyse spectrale décrit la distribution de l'énergie parmi les fréquences constituant le signal, rassemblée en un tracé graphique (spectrogramme). La transformation de Fourier est une technique d'estimation du spectre des énergies qui décompose le signal. La densité spectrale d'énergie («power spectral density») définit le contenu d'énergie d'un signal dans une bande de fréquence étroite. On peut calculer l'énergie d'une bande de fréquence particulière au besoin en procédant au calcul intégral de cette bande. Afin d'apprécier la dynamique temporelle des composantes de bandes de fréquence limitées, on peut aussi effectuer une analyse combinée de période de temps / domaine de fréquence prélevée quelque part ou à un instant choisi, parmi un morcellement de la distribution des fréquences, ce qui permet d'obtenir une représentation de l'évolution temporelle de la distribution des énergies de fréquences (Lewis, 2005).

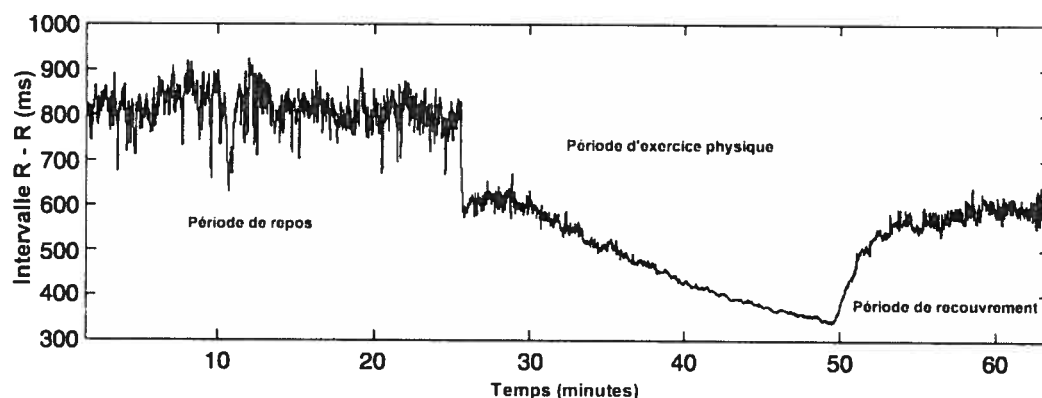


Figure 3.1 Exemple de tracé des intervalles R-R enregistrés de L'ECG d'un sujet de 21 ans en bonne santé, durant une période de repos (0 – 24 minutes), puis d'exercice physique modérée à intense (24 – 48 minutes), suivie d'une période de recouvrement (48 – 63 minutes). (Adapté de Lewis, 2005)

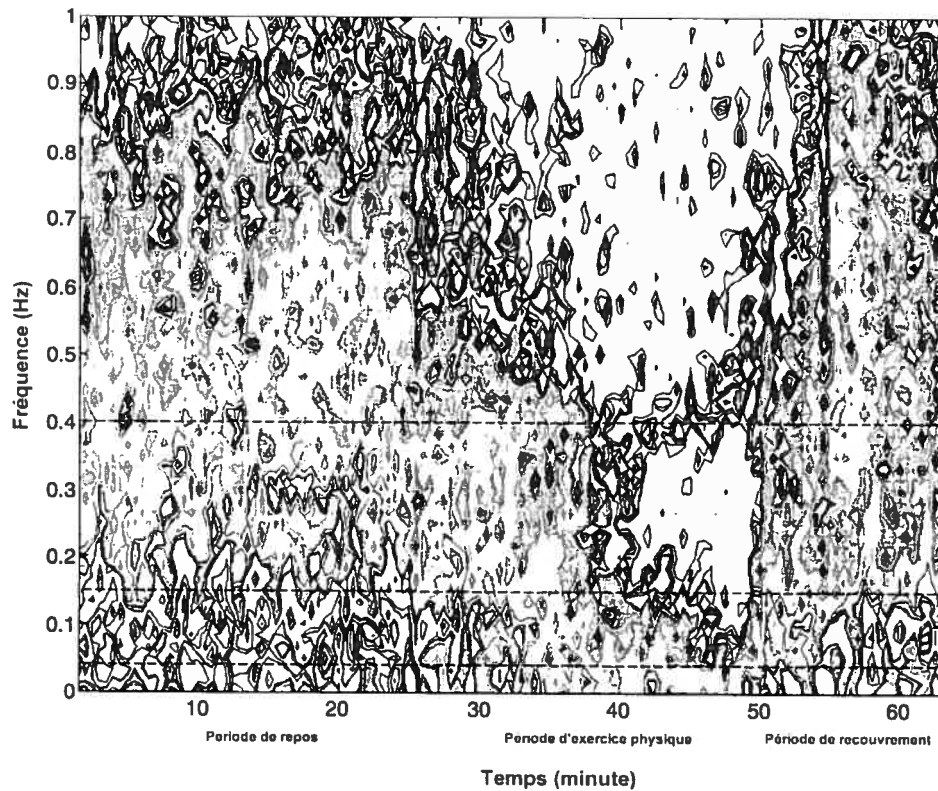


Figure 3.2 : Exemple de spectrogramme (fréquences / temps) extrait tracé des intervalles R-R du même sujet durant la même période. La puissance du signal est exprimée par une échelle de gris : énergie élevée = gris foncé, énergie modérée = gris moyen, faible énergie = gris pâle à blanc. Les lignes pointillées indiquent les plages des très basses fréquences, des basses fréquences, et des hautes fréquences définies par la «Task Force». (Adapté de Lewis, 2005)

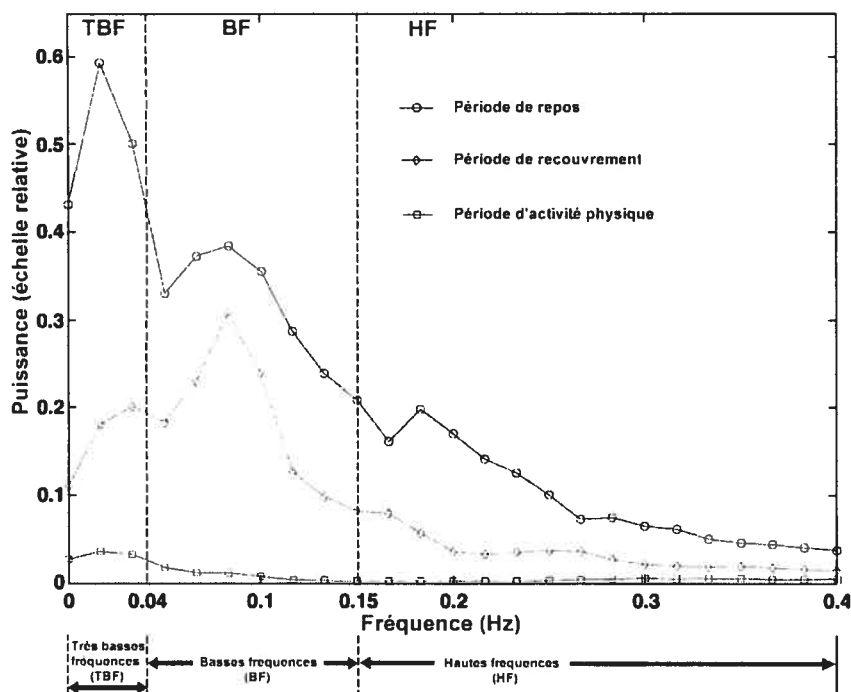


Figure 3.3 : Représentation graphique de données spectrales pour des périodes de repos (cercles), d'exercice physique modéré à intense (carrés), et de recouvrement (losanges). Chaque tracé représente la moyenne du spectre d'énergie, calculé pour des périodes de repos (1- 10 minutes), d'exercice physique (30- 40 minutes), et de recouvrement (50-60 minutes). On remarque une réduction substantielle en énergie (aplatissement du tracé) durant la période d'exercice physique. (Adapté de Lewis, 2005)

3.1 Les corrélats physiologiques des composantes spectrales : significations des valeurs exprimées en fréquences

Une hypothèse fondamentale avance que l'influence des voies sympathique et parasympathique du SNA sur le rythme cardiaque s'exprime par des bandes de fréquences distinctives, qui démontrent leur relation d'activité respectives. L'information qui impute la contribution de chaque voie autonome au spectre de l'énergie a put être obtenue par des techniques pharmacologiques bloquant sélectivement chacune des voies. La provenance physiologique originaire des bandes de fréquences qui composent le signal cardiaque a été corroborée par plusieurs études (Akselrod et al. 1981, 1985; dans Task Force, 1996; Malliani et al. 1994; Randall et al. 1991; dans Lewis, 2005).

La «*Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*» (1996) a décrit les notions guides d'interprétation des niveaux de

fréquence du rythme cardiaque chez l'humain. Le pattern oscillatoire qui caractérise le profil spectral du rythme cardiaque consiste en quatre bandes de fréquences contenues dans un ECG : (1) Des fréquences ultrabasses (ULF) de 0,0001 Hz à 0,003 Hz, (2) les très basses fréquences (VLF; Very Low Frequency); de 0,003 Hz à 0,04 Hz, (3) les basses fréquences (LF; Low Frequency); comprises entre 0.04 Hz et 0.15 Hz, et (4) les hautes fréquences (HF; High Frequency); comprises entre 0.15 Hz et 0.40 Hz. Il est établi que deux plages de fréquences sont particulièrement d'importance dans l'analyse des variations de rythme cardiaque : les basses fréquences (LF) et les hautes fréquences (HF), dont les origines et les bases neurophysiologiques sont dissociables.

La signification des valeurs de très basses fréquences (ULF, VLF) est peu définie (Souza Neto et al., 2003). Ces fréquences très lentes semblent refléter des mécanismes régulateurs humoraux, hormonaux et autres, encore mal élucidé (Viola, 2004). L'activité des **très basses fréquences** (VLF) traduit les tonus des mécanismes de régulation à long terme, produits par la thermorégulation, la vasomotricité, le système angio-tensine (Yamamoto et Hughson, 1991; Parati et al., 1995; dans Souza Neto et al., 2003). En revanche, la provenance physiologique des valeurs de basses fréquences et de hautes fréquences est moins ambiguë, exprimant des changements subordonnés à la modulation autonome rapide.

L'activité des **basses fréquences** (LF : 0.04 Hz à 0.15 Hz) représente principalement des oscillations du tonus sympathique au repos (Malliani et al., 1991, 1994; Pagani et al., 1986; dans Bernston et al., 1997; Montano et al., 1994; dans Fallen, 2000). La provenance des basses fréquences a d'abord été attribuée à la modulation sympathique résultant de la réponse du baroréflexe; conséquence du tamponnage par le baroréflexe des oscillations de hautes fréquences de la pression (Sleight et al., 1995; De Boer et al., 1987; dans Montano et al., 2001). Mais cette interprétation physiologique est controversée. La désactivation du baroréflexe réduit de 50 % les oscillations LF. L'oscillation résiduelle de l'activité sympathique peut avoir pour origine une rythmicité endogène centrale (Cerutti et al., 1994; Preiss et Polosa, 1974; Grasso et al., 1995; dans Souza Neto et al., 2003). Des auteurs ont montré la capacité de mesurer le tonus sympathique à partir de ces fréquences (Pagani et al., 1986, 1989; Bianchi et al., 1990), cependant que d'autres auteurs considèrent une origine mixte; sympathique et vagale (Akselrod et al., 1985; Koh et al., 1994; Pomeranz et al., 1985; dans Bernston et al., 1997). Après un blocage vagal, il existe une diminution importante des LF, d'où la participation vagale à ces oscillations. Sans

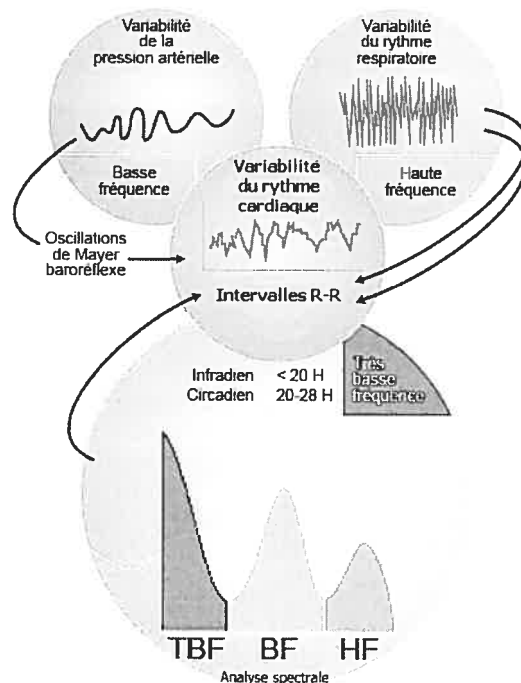
égard au mécanisme, il est clair que les deux systèmes, sympathique et parasympathique contribuent substantiellement aux LF (Bernston et al., 1997).

Enfin, l'activité des **hautes fréquences** (HF : 0.15 Hz à 0.40 Hz) est classiquement attribuée à l'oscillation du tonus vagal et à son action par le nerf vague sur le cœur. Les HF cardiaques sont médiatisées principalement par l'innervation vagale du nœud SA. La modulation du rythme cardiaque par l'entremise de la fréquence respiratoire et de ses variations est une manifestation de la modulation vagale (Akselrod, 1988; dans Souza Neto et al., 2003; Bernston et al., 1997; Fallen, 2000). Le blocage parasympathique cardiaque chez l'humain élimine toute fluctuation de rythme au dessus de 0.15 Hz, et environ 75 % de celles en deçà de 0.15 Hz, alors que le blocage sympathique a très peu d'effet sur les fluctuations au-delà de 0.15 Hz (Pomeranz et al., 1985; dans Bernston et al., 1997). Les fréquences supérieures à 0.40 Hz seraient associées à l'activité respiratoire résultant indifféremment de l'activité neurale et mécanique (Malliani et al., 1991; Akselrod et al., 1981; Task Force, 1996; Bernardi et al., 1992; dans Montano, 2001; Lewis, 2005).

Les trois principales composantes spectrales (VLF, LF et HF) peuvent être distinguées dans un spectre court, calculées sur un enregistrement cardiaque de deux à cinq minutes (Sayer, 1976; Hirsh et Bishop, 1981; Akselrod et al., 1981; Pagani et al., 1986; Malliani et al., 1991; dans Malik et al., 1996; Cottin et al. 2001). Ces composantes fréquentielles de la VRC procurent une mesure du degré de la modulation autonome du moment, sans cependant traduire parfaitement le niveau du tonus autonome (Malik et Camm, 1996; dans Malik et al. 1996).

On a ainsi identifié les représentations des LF et des HF en reflet du contrôle synchronique manifeste des deux divisions du SNA sur la période cardiaque. La signification des bandes de fréquences n'est pas parfaitement dichotomique. La bande des basses fréquences, reflètent davantage l'expression sympathique, plus lente, mais néanmoins associée à une certaine contribution parasympathique (Akselrod et al. 1981, 1985; dans Lewis, 2005). Par contre, les HF reflètent principalement l'expression parasympathique. L'activité vagale est la contributrice majeure du spectre des hautes fréquences, ce qui en fait un marqueur quantitatif de modulation parasympathique (Akselrod et al. 1981; Pomeranz et al. 1985; Malliani et al. 1991; dans Malik et al. 1996). C'est pourquoi les HF servent d'indice de choix du tonus vagal.

Les principaux oscillateurs biologiques dont l'activité interfère avec celle du rythme sinusal cardiaque



Adapté de Swynghedauw et Mansier, 1999.

Figure 3.4 : Illustration des principaux oscillateurs biologiques influençant la variabilité du rythme cardiaque; très basses fréquences (TBF), basses fréquences (BF) et hautes fréquences (HF). Adapté de Swynghedauw et Mansier, 1999.

3.1.1 Traitement de l'information provenant des signaux physiologiques

Plusieurs mesures dépendantes soumises au contrôle autonome peuvent être exprimées à même un enregistrement cardiaque. La variabilité rythmique cardiaque est mesurée par la moyenne et l'écart type de l'intervalle R-R, et par analyse spectrale où les hautes fréquences et les basses fréquences sont utilisées comme index respectifs de fonction vagale et d'interactions sympathiques-vagales (Terkelsen et al., 2005).

Il est ainsi réalisable d'en extraire trois signatures de la régulation autonome; l'influence sympathique, l'influence parasympathique, indépendante de la respiration, et une composante parasympathique couplée à la respiration reflétant l'activité réflexe des barorécepteurs. Un tachogramme est dérivé d'un électrocardiogramme (ECG) prélevé pendant les conditions expérimentales, en calculant les intervalles successifs entre les ondes R enregistrées. Il est ensuite possible d'extraire du tachogramme plusieurs indices provenant des influences autonomiques

(mesures de l'écart type des intervalles R-R d'une époque d'enregistrement et la moyenne des différences entre ces intervalles. L'analyse subséquente du tachogramme à l'aide de la méthode de transformation de Fourier (FFT : Fast Fourier Transform) permet de dériver des indices de variabilité cardiaque à l'intérieur des bandes de fréquence spécifiques à chacun des domaines d'activation des branches autonomes (Rainville et al., 2005). Cette opération permet d'exprimer les contributions sympathiques et parasympathiques distinctes selon leur prépondérance temporelle relative durant le développement d'une expérience quelconque.

3.1.2 Un index quantitatif cardiaque du SNA : balance sympathique-vagale

Les rapports normalisés de ces indices spectraux sont souvent acceptés pour décrire le tonus sympathique et parasympathique. Un rapport $LF/(LF+HF)$ élevé illustre la prédominance de l'activité sympathique sur l'activité parasympathique, et inversement un rapport $HF/(LF+HF)$ élevé, caractérise la prédominance du contrôle parasympathique sur l'activité sympathique (Malliani 1999; Task-Force 1996; Viola, 2004). Pour d'autres auteurs, un ratio LF/HF semblerait une interprétation plus juste (Malliani et al., 1990; Chiou et Zipes, 1998; dans Goldberger, 1999). Eckberg (1997; dans Goldberger, 1999) considère que «le calcul d'une balance sympathique/parasympathique obscurcie plutôt qu'éclairer la physiologie». L'utilité d'un tel ratio est questionnée; le concept est encore mal défini, et il n'y a pas de standard de mesure reconnu (Goldberger, 1999). Tel que vue précédemment, la moyenne des intervalles R-R serait un meilleur index de balance sympathique/parasympathique (Golberger, 1999). Ce ratio n'est toutefois pas utilisé pour caractériser spécifiquement l'effet parasympathique (Golberger et al., 2001).

3.1.3 Limites de l'interprétation des fréquences caractéristiques comme marqueurs des tonus autonomiques

Un marqueur idéal d'un tonus autonome serait exclusif à l'activité pure d'une division du SNA. Les basses et hautes fréquences fluctuent au court des conditions physiologiques. Parmi de multiples exemples, on observe l'accroissement des LF durant une accentuation sympathique : le passage en position orthostatique ou le simple redressement du corps, une activité physique modérée, ou encore lors d'un stress mental. Cependant, il existe un certain flou discriminatif dans l'interprétation des basses fréquences provenant du fait que dans quelques conditions clairement associées à une excitation sympathique, une diminution de l'énergie des LF peut être tout de

même observée, ce qui semble a priori paradoxal. Des auteurs ont montré la capacité des oscillations de la fréquence cardiaque dans la zone LF à mesurer le tonus sympathique (Pagani et al., 1986, 1989; Bianchi et al., 1990; dans Souza Neto et al., 2003). L'augmentation des LF dans le spectre de l'intervalle R-R est souvent due à une activation sympathique, mais un blocage vagal entraîne une diminution importante des LF, qui disparaissent complètement après blocage sympathique (Malliani et al., 1991; dans Souza Neto et al., 2003). Bien que des études désignent les basses fréquences comme un marqueur de modulation sympathique spécifique, d'autres les considèrent comme une combinaison possible d'influences. En réalité, il apparaît exister une interaction dynamique continue entre les influences sympathiques et parasympathiques dans la zone des LF (Levy, 1971; Kawada et al., 1996, 1997, 1999; dans Goldberger et al., 2001).

Réciproquement, d'une augmentation des HF doit être interprétée avec les mêmes circonspections. Cette gamme de fréquences est classiquement liée à l'activité parasympathique. Des études ont démontré une relation directe entre la VRC et le tonus parasympathique (Bloomfield et al., 1998; Hayano et al., 1991; dans Goldberger et al., 2001), et le rythme des oscillations à hautes fréquences serait lié à l'action du nerf vague sur le cœur. Les HF disparaissent après blocage du nerf (Akselrod et al., 1988; dans Souza Neto et al., 2003). Toutefois, les HF ne peuvent pas refléter seulement la modulation de la fréquence cardiaque par le vague, puisque la modulation sympathique des variations de la fréquence cardiaque liées à la respiration peut être présente si l'activité respiratoire est inférieure à 0,15 Hz (9 respirations/min) (Novak et al., 1993; Bernston et al., 1997; dans Souza Neto et al., 2003). L'influence respiratoire contribue généralement à la composante en hautes fréquences de la variabilité rythmique cardiaque (Rainville et al., 2005). On peut conclure que la puissance de la fréquence cardiaque des HF au-dessus de 0,15 Hz est un indice satisfaisant mais incomplet du contrôle cardiaque vagal.

3.1.4 Utilisation des indices physiologiques et des témoignages de douleur pour l'application d'un modèle psychophysique

Cette méthode couramment utilisée en concordance des témoignages de perception de douleur, permet d'illustrer des processus psychophysiques sous-jacents participant au processus nociceptif. L'activité cardiaque est constante, et constamment modulée par des bouffées d'influences autonomes. On saisit bien l'intérêt et la pertinence d'observer ces manifestations «*in situ*» en quelque sorte, au moment même où elles surviennent, et à mettre en correspondance avec les cotations subjectives des expériences douloureuses. On étudie ainsi ces phénomènes à l'aide

d'un modèle conceptuel : stimuli → réponses psychologiques ⇔ réponses physiologiques, avec possibilité de regard (de mesure) à chaque niveau.

3.1.5 Utilisation des changements du rythme cardiaque comme corrélat autonome d'une réponse à la douleur

Sous l'effet d'une stimulation douloureuse, des perturbations autonomiques font nécessairement partie de la réponse physiologique multidimensionnelle d'ajustement et d'adaptation. Un aspect de l'activation du SNA s'exprime par la variation du rythme cardiaque. L'usage habituel de la VRC comme indice autonome est basée la relation entre la douleur et le rythme cardiaque : celui-ci augmente avec l'accentuation de la douleur (Donaldson et al., 2003; dans Tousignant-Laflamme et al., 2005). La réactivité cardiovasculaire est positivement corrélée aux seuils de douleur et de tolérance (Janssen et al., 2001; Drummond, 2003; dans Tousignant-Laflamme et Marchand, 2005). Ce lien doit être nuancé selon les réserves déjà évoquées, car plusieurs sources de variations peuvent affecter cette association avec la douleur; notamment des facteurs émotionnels, composants intrinsèques de l'expérience douloureuse, ou l'anxiété, la vigilance, qui affectent l'activité et la réactivité autonome (Lechner et al., 1998; Janssen, 2001, 2002; dans Tousignant-Laflamme et al., 2005). Malgré ces facteurs confondants, la relation entre la douleur et le SNA a été démontrée dans une variété de contextes indiquant que la réactivité physiologique aux stimulations nociceptives implique des ajustements autonomiques qui reflètent une réponse d'adaptation sympathique et parasympathique aux stimuli nociceptifs (Cortelli et Pierangeli, 2003; Fillingim et Edwards, 2002; Heller et al., 1984; dans Tousignant-Laflamme et al., 2005). Des études ont démontré que l'accroissement du rythme cardiaque à la douleur relève principalement de l'augmentation d'activité système nerveux sympathique, suivit en réplique rapide d'une augmentation d'activité vagale, rétablissant la balance homéostatique (Drummond, 2003; Heller et al., 1984; dans Tousignant-Laflamme et al., 2005). Les fluctuations du rythme peuvent procurer un corrélat objectif du traitement de l'influx nociceptif et être utilisés comme une estimation non-verbale de cette composante (Birbaumer, 1984; Handwerker, 1984; dans Möltner et al., 1990).

Le modèle théorique d'observation de l'activité du SNA requière d'obtenir des mesures des deux divisions pour rendre compte de l'activation autonome complète sur le cœur. La mesure «objective» suivie étant le comportement de la variabilité du rythme cardiaque comme variable

dépendante, en prédisant que cette réponse spécifique autonome correspondrait à la composante différée de la réponse cardiaque à la stimulation nociceptive. Nous avons vu que les variations d'activité du SNA peuvent être mesurées par les variations du rythme cardiaque, extraites d'un tachogramme par l'utilisation d'une analyse spectrale. C'est la méthode que nous avons privilégiée dans notre étude pour évaluer le tonus vagal. D'autres variables physiologiques seront également utilisées, pour corroborer cette activité.

4 HYPOTHÈSES

Le but de la présente étude consiste à explorer l'effet du SNA sur les mécanismes de modulation de la douleur. Les données neurophysiologiques établies démontrent que la perception de la douleur est modulée par l'activité parasympathique. Les conditions d'hypoalgésie semblent régulièrement associées à l'hypertension et, possiblement, à la prédominance d'un tonus vagal élevé. Cet effet dépendrait de l'influence inhibitrice du baroréflexe sur les mécanismes de la douleur. L'extrapolation de ces observations suggère qu'un tonus vagal plus élevé, exprimé par une variabilité de l'intervalle interbattement R-R (VRC) plus marquée, témoigne aussi d'une plus grande activité de mécanismes inhibiteurs de douleur. Compte tenu de ces représentations, nous examinons chez des sujets normaux, si un tonus vagal plus élevé au repos est associé à une moins grande sensibilité à la douleur. Nous prévoyons (1) que les sujets pour lesquels la VRC est la plus marquée, c'est-à-dire avec davantage de variabilité R-R, devraient démontrer des seuils de tolérance à la douleur thermique plus élevés, et (2) des évaluations moindres de la douleur provoquée à des tests phasiques de stimulations thermiques douloureuses.

5 MÉTHODOLOGIE

5.1 Sujets

Initialement, vingt-neuf sujets normaux adultes volontaires (16 femmes et 13 hommes) ont été recrutés à l'Université de l'Iowa parmi les étudiants et le personnel. Au cours de l'étude, un des sujets a dû être exclu parce qu'il présentait une bradycardie très prononcée ; qu'il a confirmé une fois l'étude débutée, résultant en un groupe de sujets composé de vingt-huit personnes. L'âge

moyen était de $29.4 \text{ ans} \pm 7.6$, variant de 20 à 49 ans. Les sujets n'ont aucune pathologie déclarée, et ne prennent aucune médication. Les sujets furent informés des buts et protocoles de la recherche, et remplirent un formulaire de consentement éclairé stipulant les procédures impliquées, l'utilisation de stimulations douloureuses, et la possibilité de se retirer de l'étude à tout moment sans préjudice. Toutes les procédures du protocole de l'étude ont été préalablement approuvées par l'*international Review Board of the Human Subjects Office of the University of Iowa Hospitals and Clinics*.

5.2 Préparation expérimentale

À l'arrivée au laboratoire, les sujets sont installés confortablement en position assise dans un fauteuil, et le déroulement de l'expérimentation est expliqué. Les instructions expérimentales sont explicitées afin de sensibiliser les sujets à la discrimination entre des dimensions de la douleur ; intensité d'une stimulation et son désagrément (exemple d'instructions en annexe). Une fois les sujets bien informés des consignes, l'instrumentation d'enregistrement physiologique est mise en place. Les électrodes de l'électrocardiogramme (ECG) sont disposées selon les standards de montage habituel d'électrodes en trois points, et une ceinture destinée au prélèvement des mouvements respiratoires est ajustée en place. Le prélèvement du signal des mouvements respiratoires s'effectue par une ceinture contenant un transducteur de tension (« *Strain-gage belt* »), appliquée autour de la taille au niveau des côtes flottantes inférieures, détectant les changements relatifs d'expansion thoracique-abdominale respiratoires. L'ajustement individuel de la ceinture assure une déflexion maximale durant une amplitude respiratoire normale dans la préparation pré-expérimentale. La période d'installation des équipements permet au sujet de s'habituer à l'environnement du laboratoire comme aux conditions expérimentales et réduire les appréhensions. Les sujets sont familiarisés avec les instruments, les consignes, et le maniement de la souris servant d'interrupteur permettant le contrôle des stimulations, de même qu'avec les deux échelles d'évaluation subjective des stimulations sur lesquelles ils devront coter d'une part l'intensité perçue et d'autre part le désagrément éprouvé. Les différentes conditions expérimentales sont séparées d'une période durant laquelle les sujets sont invités à se relaxer. Chaque sujet complète l'enregistrement du niveau de base, puis des phases expérimentales.

5.3 Enregistrement des niveaux de base physiologiques et traitement des signaux physiologiques

Le sujet est invité à relaxer avant de procéder à l'enregistrement du niveau de base au repos, calme et les yeux fermés, pendant 6 à 10 minutes pour obtenir au moins 6 minutes d'enregistrement sans artefact majeur. Le rythme cardiaque est enregistré par ECG, et la respiration par enregistrement des mouvements respiratoires abdominaux. Les données obtenues pendant les 6 dernières minutes de l'enregistrement sont analysées. Ces données physiologiques permettent d'obtenir un profil du niveau physiologique de chaque sujet.

Le monitoring continu de l'activité physiologique est assuré par des amplificateurs Grass et l'acquisition des données physiologiques est effectuée par l'entremise d'un système digitalisé (200 Hz) qui traite concurremment les données de l'ECG et de la respiration (*Biopac System Inc.*® MP100). Le signal respiratoire obtenu est ensuite lissé en utilisant une fenêtre de mouvement moyen d'une seconde pour éliminer le bruit à haute fréquence des enregistrements. Des variables dépendantes sont calculées dans le domaine fréquentiel à partir des enregistrements lissés (Transformée de Fourier ; FFT). Les données de chaque cycle respiratoire (durée et amplitude) sont également extraites pour calculer les variables dépendantes linéaires (amplitude et période) pour chaque sujet ; moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane. Du signal cardiaque, les ondes R de l'ECG sont identifiées par un algorithme automatisé (*AcqKnowledge™ Software*) afin d'obtenir le tachogramme R-R continu. Les artefacts sont identifiés visuellement et corrigés par interpolation, ou exclus de l'échantillonnage. Les variables dépendantes sont dérivées du tachogramme par des analyses linéaires (R-R moyen, R-R écart-type, Minimum, Maximum) et en analyse fréquentielle par Transformée de Fourier (FFT). Les basses fréquences (BASSEF: 0.05 à 0.15 Hz) et les hautes fréquences (HAUTEF : 0.15 à 0.4 Hz) sont les composantes fréquentielles de la variabilité R-R qui permettront de caractériser le tonus vagal et sa représentation relative.

5.4 Stimulateur thermique

Des stimulations chaudes par contact sont utilisées dans notre étude. Ces stimulations sont produites à l'aide d'une thermode de contact (*Medoc Advanced Medical System™* [Israël] ; *Modèle TSA 2001 – Quantitative sensory analyser*). La surface de contact est de 9 cm².

L'alimentation calorique se fait grâce à un élément de type Pelletier. La température est contrôlée par ordinateur via la rétroaction d'un thermocouple situé sous la plaque chauffante. La thermode

est composée par un matériau semi-conducteur traversé par un courant électrique sur sa surface d'application. L'amplitude de la chaleur émise est proportionnelle à celle du courant employé, ce qui permet de déterminer la température à l'interface thermode-peau et d'en contrôler précisément l'intensité et la durée. La thermode permet le recrutement et l'excitation d'un groupe restreint de fibres primaires afférentes, des récepteurs nerveux spécialisés à la détection de la chaleur, une sensation et réaction naturelle dont l'induction (*onset*) est rapide. Elle permet la reproduction aisée et précise de l'intensité du signal, comme de la mesure objective du stimulus, tout en assurant une décroissance (*offset*) rapide du stimulus pour retourner à la température de base (32°C ; taux maximal : 10°C/sec). Les stimulations peuvent ainsi être répétées rapidement (Graceley, 1999).

Des stimuli chauds non douloureux (contrôle) et chauds douloureux de différentes intensités sont appliqués sur la peau des avant-bras et des jambes, en trois sites différents pré-marqués.

L'intensité de chaque stimulation (chaleur produite par la thermode), sa durée, de même que celle du comportement de temps de réaction sont enregistrées en temps réel par le logiciel de contrôle du stimulateur et noté par l'expérimentateur pour les analyses ultérieures.

5.5 Paradigmes de stimulation

Tolérance sur le bras et la jambe. Le temps de réaction à une chaleur d'intensité croissante (test de tolérance) sert de mesure de sensibilité à la douleur et reflète l'activation croissante monotonique des neurones nociceptifs dans le système nerveux (Kenshalo et al., 1989, Montagne-Clavel et Oliveras, 1996, Pertovaara et al., 1996). Un test de tolérance est d'abord effectué sur les bras à l'aide de la méthode des limites. Le stimulateur est placé sur la peau et la température est augmentée à partir de 32°C à un taux de 1°C par seconde jusqu'à un maximum de 50°C. Le sujet a pour instruction de presser sur le bouton de la souris d'ordinateur pour interrompre la stimulation dès que la sensation atteint le maximum qu'il peut tolérer. La température retourne immédiatement au niveau de base dès que le sujet actionne la souris ou si la température atteint 50°C (température maximum avec ce stimulateur). Le stimulateur est ensuite retiré, le sujet fournit une évaluation subjective de la douleur effectivement ressentie (voir les échelles subjectives ci-bas), et le stimulateur est placé sur le site suivant. Dans des essais contrôles présenté en alternance, le sujet doit activer la souris dès que la sensation de chaleur atteint un niveau donné sur l'échelle de chaleur non-douloureuse (80/100 ; voir ci-bas). Ce contrôle vise à évaluer la spécificité des effets observés sur la douleur et la différence entre le critère ciblé et la

sensation effective. Le test de tolérance à la douleur est également effectué sur la jambe. Les mesures de l'intensité de stimulation (chaleur maximum produite par la thermode), sa durée, de même que les latences sont enregistrées. La température maximale administrée sert de mesure comportementale de tolérance à la douleur et les évaluations de douleur (voir ci-bas) servent de mesure de sensibilité à la douleur en fonction du critère comportemental de tolérance.

Test de douleur phasique. Un test de douleur phasique est également administré. Le stimulateur est appliqué pendant 9 sec. sur trois régions de la jambe gauche des sujets à une température constante douloureuse (47.5°C) ou non-douloureuse (38.0°C). Six stimulations sont appliquées sur chaque site alternativement avec un intervalle inter-stimulus de 9sec. L'ordre des stimulations douloureuses et non-douloureuses est pseudo-aléatoire et contrebalancé entre les sites. Ces paramètres de stimulation ont été déterminés en fonction des exigences d'une étude ultérieures effectuée chez un sous-groupe de sujets en imagerie cérébrale fonctionnelle (pas discuté ici).

Déroulement des tests. Les tests de tolérance précédaient toujours le test de douleur phasique. Des tests additionnels étaient également effectués par la suite dans lesquels les sujets avaient pour instruction d'imaginer la douleur produite par le stimulateur. Ces expériences visaient à évaluer les processus cognitifs et cérébraux impliqués dans l'évocation mentale de la douleur. Les résultats de ces expériences ne sont pas l'objet du présent mémoire et ont été rapportés ailleurs (**Rainville, P.**, Chen, J.-I., Grabowski, T.J., Bolinger, L., Smyser, C., Bechara, A., et Damasio, A.R. (2004). Brain correlates of the voluntary mental evocation of pain. *American Pain Society and Canadian Pain Society joint meeting*, Vancouver, Canada, mai 2004.; **Rainville, P.**, Bechara, A. et Long, J. (2000). Psychophysiological and experiential correlates of the mental evocation of pain. *19th Annual Scientific Meeting, American Pain Society*, Abst. #752, p. 154.).

5.6 Échelles subjectives de douleur

À la suite de chacune des stimulations douloureuses du test de tolérance et de la série de stimulations phasiques, les sujets évaluaient la douleur ressentie. Deux échelles verbales-numériques (0-100) distinctes ont été soumises aux sujets pour faciliter leurs appréciations de différentes stimulations, selon la composante de douleur, c'est-à-dire une échelle spécifique à l'intensité de la sensation et une seconde spécifique à son désagrément. Les échelles illustrent les niveaux de perceptions douloureuses par les descripteurs: «aucune douleur, douleur légèrement intense/désagréable, modérément intense/désagréable, fortement intense/désagréable,

extrêmement intense/désagréable» (Voir appendice). Ces échelles ont été standardisées attribuant une valeur relative à chaque incrément (Rainville, 1992). Pour l'évaluation dans la condition contrôle, une échelle d'évaluation a été utilisée dans l'appréciation de la chaleur non-douloureuse (échelle «Warmth»), ne contenant pas de descripteur, mais une droite continue dont les deux bornes illustrées sont 0 et 100 ; où 0 signifie aucune sensation thermique, et 100 représente le seuil de douleur (voir appendice).

Notons que dans les tests de tolérance, la température maximale tolérable est un indice comportemental de la sensibilité à la douleur alors que l'évaluation subjective de ces stimulations fournit un indice du niveau subjectif toléré. Bien que ces mesures soient liées conceptuellement, elles évaluent deux aspects complémentaires de la tolérance. Dans le cas du test phasique, la température est constante et les évaluations subjectives fournissent ainsi une mesure de sensibilité en fonction d'un niveau donné de stimulation.

5.7 Stratégie d'analyse des données : Recherche de convergence entre des variables physiologiques et psychologiques

Notre recherche se veut une étude de type exploratoire, où l'on cherche à déterminer l'existence et, s'il y a lieu, le sens des relations entre des variables physiologiques au repos et des variables de perception de douleur, en présumant que les premières moduleront les secondes, et permettront ultimement de les prédire. Un nombre important de mesures physiologiques sont initialement retenues desquelles découlent plusieurs variables dépendantes. La quantité considérable de variables et la redondance partielle probable entre ces variables tient au fait que ces différentes mesures ne sont pas physiologiquement indépendantes les unes des autres, mais reflètent différemment un même processus physiologique observé sous plusieurs perspectives. Par exemple, la mesure de l'intervalle interbattement tirée de l'ECG procure plusieurs mesures dérivées en paramètres à considérer. La variance de l'intervalle interbattement est divisée en ses composantes linéaires devenant autant de variables cardiaques; moyenne des intervalles interbattement, écart-type, minimum, maximum, et ajoutées à cela, ses composantes fréquentielles; hautes fréquences, basses fréquences, ratio des fréquences. Outre les variables cardiaques qui prévalent selon nos hypothèses, la respiration affecte naturellement la variabilité cardiaque. La respiration est donc aussi divisée en paramètres respiratoires exprimés en ses composantes temporelles et fréquentielles.

La stratégie consiste à étudier par analyses corrélationnelles les variables physiologiques entre elles pour en distinguer les plus informatives, et ensuite à discriminer par étapes successives parmi les variables physiologiques cardiaques et respiratoires le poids de l'influence relative de chacune d'elles sur la douleur, afin d'en isoler les plus influentes. Nous prévoyons l'élagage de certaines variables physiologiques en cours d'analyses exploratoires subséquentes puisque plusieurs mesures physiologiques retenues seront vraisemblablement redondantes entre-elles; deux variables pouvant exprimer la même chose, décrivant le même aspect particulier d'un phénomène physiologique.

Les premières variables d'intérêt, en concordance à nos hypothèses, relèvent principalement du comportement de la variabilité cardiaque puisque l'on présume que la variabilité dans l'intervalle interbattement reflétant le tonus vagal prédit la sensibilité à la douleur. Les variables exprimant les fluctuations du SNA sont observées par l'analyse spectrale du tachogramme de l'intervalle interbattement: les hautes fréquences, basses fréquences, les ratios entre les fréquences, et aussi de façon linéaire par l'intervalle R-R moyen et l'écart-type.

6 Dénomination et description des variables

Les variables physiologiques et de douleur retenues dans cette étude sont décrites aux tableaux 6.1 et 6.2, respectivement.

6.1 Variables physiologiques

Les variables physiologiques se déclinent en deux grappes d'appartenance comme suit : d'abord le regroupement des variables cardiaques inhérentes à notre paradigme; extraites du tachogramme des intervalles interbattement : les hautes fréquences du signal des intervalles interbattement; reflétant l'apport du tonus vagal; les basses fréquences du même signal associées aux tonus sympathique et parasympathique conjoints, de même que leur ratio comme mesure autonome de balance sympathique / parasympathique, exprimé diversement; hautes fréquences sur fréquences totales, basses fréquences sur fréquences totales, et basses fréquences sur hautes fréquences. Enfin, leurs déclinaisons linéaire dans le domaine temporel : l'intervalle interbattement moyen, l'écart-type des intervalles, l'intervalle minimal et l'intervalle maximal.

Puisque la variabilité cardiaque dépend au moins en partie de la respiration, un regroupement des variables de la respiration complètent les mesures physiologiques: la respiration moyenne en terme de période respiratoire, l'écart-type, la respiration médiane, l'intégral du spectre respiratoire après transformation de Fourier, et finalement la fréquence respiratoire maximale (voir tableau 6.1).

6.2 Variables de la douleur

Les «variables de douleur» sont les réponses comportementales et évaluatives des sujets aux diverses conditions de stimulation. Les réponses comportementales aux tests de tolérance sont mesurées par la température maximale moyenne enregistrée aux essais successifs. Les variables dépendantes évaluatives mesurées sont séparées en deux ordres : elles sont exprimées et évaluées par les sujets en fonction des dimensions de la douleur, d'une part en termes d'intensité de la stimulation; référant à la dimension sensorielle des stimuli douloureux, et d'autre part en termes de désagrément, référant à leur dimension affective de la douleur. Ces évaluations de l'intensité et du désagrément sont obtenues pour chacun des sites stimulés et dans chacun des tests (tolérance du bras et de la jambe; stimulation phasique de la jambe), tel que décrit dans le tableau 6.2.

Tableau 6.1 : Variables physiologiques¹

| Variables physiologiques / domaines (initiales) | Acronyme d'étude | Descriptions physiologiques |
|--|-------------------------|--|
| Variables cardiaques (domaine temporel) | | |
| Intervalle R-R moyen | RRMOY | Période moyenne de l'intervalle interbattement |
| Écart-type de l'intervalle R-R | RRET | Écart-type des intervalles interbattement (variation de l'intervalle interbattement) |
| Variable cardiaque (domaine fréquentiel) | | |
| Hautes fréquences | HAUTEF | Hautes fréquences de l'intervalle interbattement prélevé du tachogramme R-R après transformation de Fourier (FFT) (0.15 à 0.4 Hz; représente les changements rapides dans l'intervalle interbattement) |
| Basses fréquences | BASSEF | Basses fréquences de l'intervalle interbattement prélevé du tachogramme R-R après transformation de Fourier (FFT) (0.05 à 0.15 Hz; représente les changements lents dans l'intervalle interbattement) |
| Basses fréquences / hautes fréquences | BAS_HAUT | Ratio des basses fréquences / hautes fréquences, comme indice d'activité autonome |
| Basses fréquences / fréquences totales | BAS_BASHAUT | Ratio des basses fréquences / fréquences totales, comme indice d'activité autonome |
| Hautes fréquences / fréquences totales | HAUT_BASHAUT | Ratio des hautes fréquences / fréquences totales, comme indice d'activité autonome |
| Variables respiratoires (domaine temporel) | | |
| Respiration moyenne | RESP_MOY | Période respiratoire moyenne |
| Écart-type de la respiration | RESP_ET | Écart-type de la période respiratoire |
| Respiration médiane | RESP_MEDIAN | Période respiratoire médiane |
| Variables respiratoires (domaine fréquentiel) | | |
| Intégrale du spectrogramme respiratoire | INTEGRAL | L'intégrale de la période respiratoire qui correspond à la même période d'activité cardiaque, dans la bande 0.15 Hz à 0.4 Hz |
| Fréquence maximale | MAXF | Fréquence respiratoire maximale de cette même période |

¹Indices linéaires et spectraux de la variabilité de l'intervalle interbattement: selon Malliani et al. (1996) et de Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996).

Tableau 6.2. Variables de la douleur

| Variables psychologiques initiales d'évaluation et d'interprétation de douleur | Acronyme d'étude | Descriptions |
|---|-------------------------|--|
| <u>Variables comportementales de tolérance et variables contrôles</u> | | |
| Tolérance à la douleur sur le bras | TOLARM | Température maximale moyenne atteinte au test de tolérance sur le bras |
| Tolérance à la douleur sur la jambe | TOLLEG | Température maximale moyenne atteinte au test de tolérance sur la jambe |
| Condition contrôle selon un critère non-douloureux sur le bras | WARMTEM | Température moyenne atteinte pour produire une sensation cible d'environ 80/100 selon l'échelle de chaleur |
| <u>Variables d'intensité de la douleur¹</u> | | |
| Test de tolérance sur le bras | INT_ARM | L'intensité subjective de la douleur ressentie au cours de la stimulation dans le test de tolérance à la douleur sur le bras |
| Test de tolérance sur la jambe | INT_LEG | L'intensité subjective de la douleur ressentie au cours de la stimulation dans le test de tolérance à la douleur sur la jambe |
| Test de douleur phasique sur la jambe | PHAS_LEG_INT | Évaluation de l'intensité douloureuse associée aux stimulations phasiques (47.5°C) sur la jambe |
| <u>Variables de désagrément de la douleur¹</u> | | |
| Test de tolérance sur le bras | UNP_ARM | Le désagrément subjectif de la douleur ressentie au cours de la stimulation dans le test de tolérance à la douleur sur le bras |
| Test de tolérance sur la jambe | UNP_LEG | Le désagrément subjectif de la douleur ressentie au cours de la stimulation dans le test de tolérance à la douleur sur la jambe |
| Test de douleur phasique sur la jambe | PHAS_LEG_UNP | Évaluation de l'intensité douloureuse associée aux stimulations phasiques (47.5°C) sur la jambe |
| <u>Variables d'intensité de la chaleur non-douloureuse¹</u> | | |
| Condition contrôle du test de tolérance selon un critère non-douloureux sur le bras | WARM_ARM | L'intensité de la chaleur effectivement ressentie au cours de la stimulation dans le test de sensation de chaleur non-douloureuse selon un critère subjectif (contrôle de INT_ARM) sur le bras |
| Test de stimulations phasiques sur la jambe | PHAS_LEG_WAR | Évaluation de l'intensité de la chaleur non-douloureuse associée aux stimulations phasiques (38.0°C) sur la jambe |

¹Les échelles de douleur et de chaleur sont présentées en appendices.

7 RÉSULTATS

7.1 Préambule des démarches statistiques appliquées

Pour s'assurer que les conditions d'application des tests statistiques soient rencontrées, nous avons d'abord vérifié la normalité des distributions à l'aide des graphes, des coefficients d'asymétrie et d'aplatissement, et du test de *Shapiro-Wilk*. Lorsque la normalité n'est pas confirmée pour les variables physiologiques et pour les variables de douleur, nous avons effectué des transformations. Nous avons ensuite identifié les données marginales après transformations, et vérifié si elles étaient récupérables, ou, si nous devions éliminer certaines de ces données. Puisqu'il s'agit d'une étude corrélationnelle, nous avons résolu de conserver l'essentiel des données; seules des données marginales extrêmes ont été exclues ($\text{moyenne} \pm 3 \text{ É-T}$) pour prévenir l'occurrence d'effets significatifs qui seraient essentiellement dus à quelques observations. Finalement, pour étudier les contributions relatives des variables à nos prédictions, nous avons testé nos hypothèses, d'abord avec des analyses corrélationnelles, puis en utilisant des modèles de régression.

7.2 Distribution des données

Les traitements statistiques préliminaires des données visent à s'assurer que la distribution des données est normale pour nous permettre de procéder avec validité aux tests statistiques d'analyse de ces données. Dans une première étape, la vérification des distributions des données paramétriques est effectuée pour les variables physiologiques et pour les variables de douleur, par l'entremise de plusieurs tests statistiques de distribution: *Skewness*, *Kurtosis*, *Shapiro Wilk normality test*, dans le but d'identifier le profil des distributions et les répartitions des valeurs. Si la normalité n'est pas confirmée, les démarches subséquentes visent à identifier des données marginales, qui exprimeraient soit des erreurs de mesures, ou soit des valeurs marginales, physiologiquement plausibles, mais pouvant compromettre la validité des tests statistiques. Ces premiers tests ont permis de détecter des irrégularités provenant d'artéfacts ou d'imprécisions de lectures physiologiques, qui ont été corrigées. Les distributions des variables principales sont jugées adéquates.

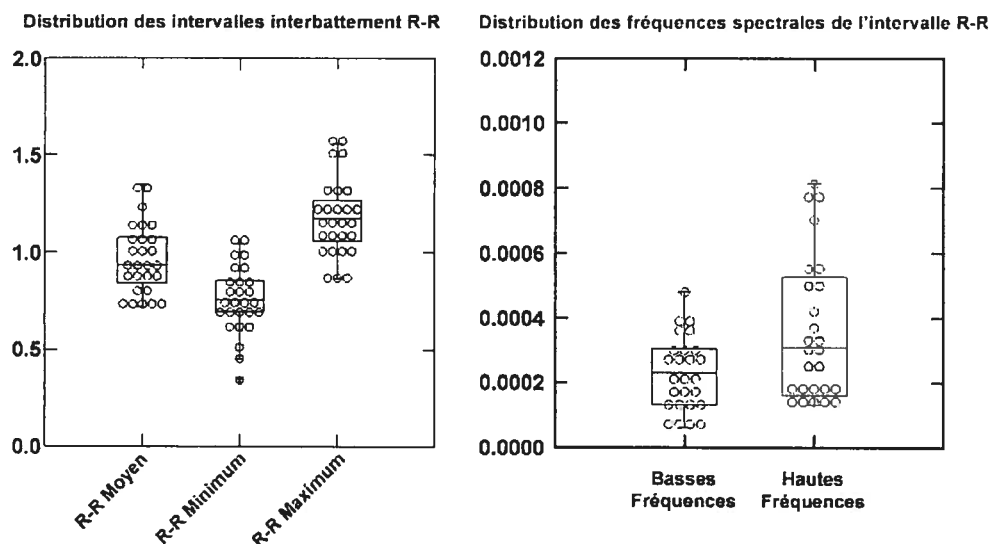


Figure 7.1 : Graphiques de type *Box plot* illustrant la distribution des sujets pour la mesure des variables cardiaques dans les domaines temporel et fréquentiel. Les points représentent les sujets; les boîtes représentent 50% des sujets et les moustaches incluent 95% des sujets.

7.2.1 Élagage des variables physiologiques

Certaines variables physiologiques ont été éliminées à ce stade du traitement des données. Celles-ci sont les variables cardiaques de l'intervalle R-R minimum, l'intervalle R-R maximum, et les variables respiratoires minimum et maximum. Ces variables ne représentent qu'une seule occurrence dans l'enregistrement entier d'un sujet, et sont davantage considérées comme des mesures de contrôle de la qualité des variables physiologiques. En effet, elles permettent de s'assurer que les distributions des données individuelles à partir desquelles étaient calculées les autres variables sont dans les limites des réponses physiologiquement plausibles.

Des tests de corrélation (*Pearson*) ont été effectués avec toutes les variables physiologiques testées entre-elles pour donner un premier aperçu des liaisons qu'elles entretiennent. Afin de procéder au tamisage, les corrélations des variables physiologiques entre-elles permet de vérifier leur ressemblance, ou, selon le cas, leur dissemblance. L'objectif de l'opération consiste à réduire le nombre de variables en écartant celles qui apparaissent redondantes. Seule la respiration médiane s'est montrée complètement redondante avec la respiration moyenne ($r = 0.99$, $p < 0.001$) et a été exclue des analyses subséquentes. Les autres variables ont présentées des niveaux de corrélation incomplets ($r < 0.9$) qui implique qu'au moins une partie de leur variance est unique.

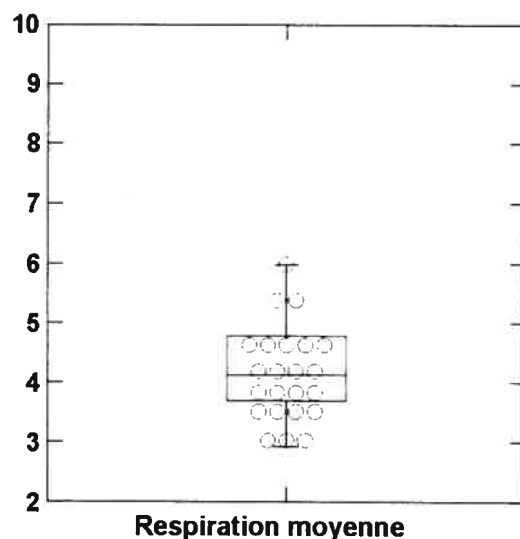


Figure 7.2 : Graphiques de type *Box plot* illustrant la distribution des sujets pour la mesure de la variable respiration moyenne. Les points représentent les sujets; les boîtes représentent 50% des sujets et les moustaches incluent 95% des sujets.

7.2.2 Corrélations entre les variables de la douleur

Les distributions de données de douleur ont également été examinées systématiquement pour identifier les données marginales, et, s'il y a lieu, les analyses ont été effectuées en excluant ces valeurs. Une donnée était considérée marginale lorsque sa valeur était en dehors de l'intervalle compris entre la moyenne $\pm 3\text{É-T}$. Deux sujets se démarquent du regroupement des données, créant des données marginales et une distribution asymétrique par des sujets extrêmes («outliers»). Les analyses subséquentes ont été réalisées successivement ; d'abord en impliquant les données des deux sujets extrêmes, puis secondairement sans elles. L'exclusion des données marginales n'a pas eu de conséquence sur les résultats des analyses de groupe. Cette procédure n'ayant eu aucun impact sur les résultats statistiques, les résultats rapportés ici incluent donc l'ensemble de l'échantillon.

Les corrélations de *Pearson* indiquent que la validité des tests comparatifs entre les résultats aux essais réalisés sur le bras à ceux appliqués à la jambe est confirmée dans les corrélations aux tests de tolérance aux deux sites. La sensibilité évaluée aux deux sites de stimulation par les variables comportementales (TOLARM et TOLLEG) est effectivement corrélée avec des effets

statistiquement significatifs entre la tolérance aux stimulations appliquées sur l'avant-bras et sur la jambe ($r = 0.53$, $p = 0.004$).

Les données évaluatives sont aussi explorées afin d'en faire ressortir des tendances principales de premiers regards. Puisque nous nous intéressons à mesurer la perception de la douleur, l'analyse débute avec les corrélations des variables de douleur entre elles. Ces corrélations exploratoires entre les variables permettent de confirmer la validité du lien entre les mesures subjectives d'intensité et celles du désagrément, avec des corrélations suffisamment fermes entre elles. Notamment, les corrélations entre l'évaluation de l'intensité et celle du désagrément à des stimulations appliquées au bras, et des stimulations appliquées à la jambe, respectivement; ($r = 0.78$, $p < 0.001$, et $r = 0.87$, $p < 0.001$); un résultat hautement significatif. Tel qu'attendu, ces corrélations entre les évaluations des intensités perçues aux stimulations et les évaluations des désagréments correspondants s'avère consistantes et statistiquement significatives. Elles indiquent que l'intensité perçue au bras explique 61 % ($r^2 = 0.61$) de la variabilité du désagrément associé à ces stimulations, et que l'intensité perçue à la jambe explique 76 % ($r^2 = 0.76$) du désagrément correspondant.

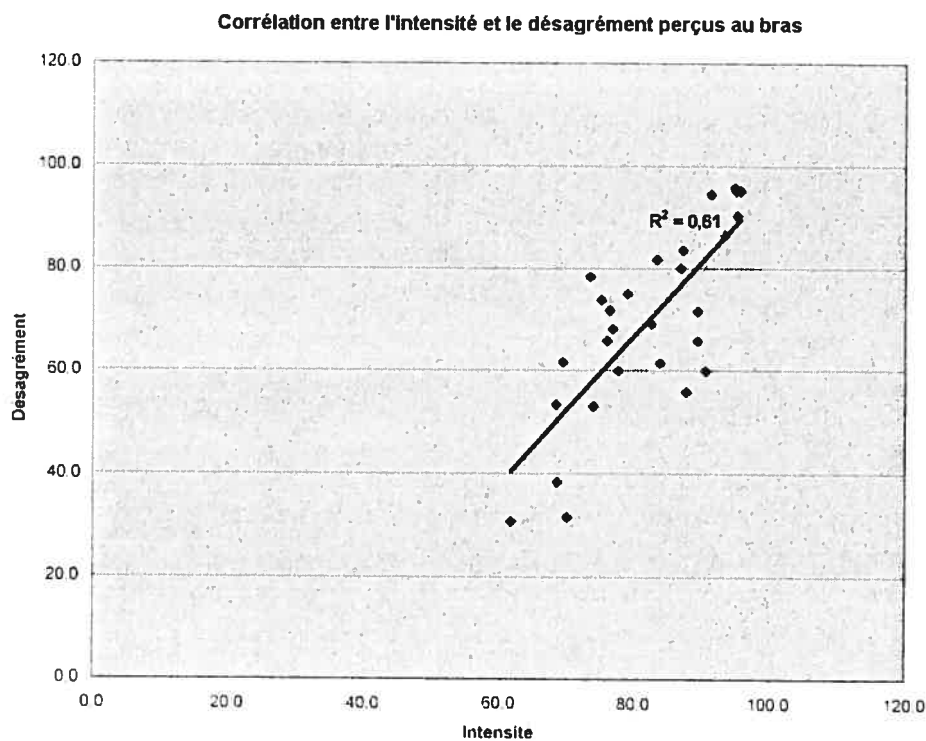


Figure 7.3 : illustration graphique des corrélations entre intensité et désagrément.

De fait, dans l'exploration de la relation entre l'intensité et le désagrément, nous remarquons que la variabilité du désagrément n'est pas totalement expliquée par celle de l'intensité, d'où, une partie de sa variance relevant de facteurs différents. La nature de la corrélation entre l'intensité et le désagrément nous intéresse tout particulièrement, puisqu'à intensité égale de stimulation et de sensation, des sujets rapportent des évaluations différentes en désagrément. Cette différence exprimée dans l'évaluation du désagrément relève possiblement de caractéristiques individuelles associées aux facteurs physiologiques mesurés ici.

Par ailleurs, les corrélations des variables intensité et désagrément avec les résultats aux tests de tolérance (maximum de douleur supportable selon l'évaluation des sujets), appliqués au bras et à la jambe sont faibles, et non significatives (tolérance au bras et intensité au bras $r = 0.11$, et $p = 0.58$; tolérance au bras et désagrément au bras $r = 0.22$; $p = 0.25$; tolérance à la jambe et intensité à la jambe $r = -0.10$, et $p = 0.60$; tolérance à la jambe et désagrément à la jambe $r = -0.04$, et $p = 0.86$). Intuitivement, nous aurions pu présumer qu'au niveau maximal de chaleur tolérable, où l'arrêt de stimulation est déclenché par les sujets eux-mêmes (aussitôt que le sujet considère que la chaleur atteint un niveau de douleur maximale tolérable), les sujets y répondent tous au même niveau subjectif et que l'on obtienne en conséquence des évaluations cotant l'intensité et le désagrément à l'incrément maximum des échelles d'évaluation. Ce n'est pas le cas. Des résultats expriment un décalage entre la réponse motrice de faire cesser la stimulation, représentant une douleur maximale, et leurs évaluations subjectives subséquentes d'intensité et de désagrément, supposent que les sujets adoptent un critère subjectif différent d'un pur niveau de douleur maximale ressentie. Cela implique la contribution modulatoire d'autres facteurs, intervenant entre la fin de la stimulation maximale subite et son appréciation sensorielle et/ou affective qui précède leurs évaluations. Sans égard à sa source, cet effet ajoute à la variance des intensités et désagréments. La mesure de tolérance représente ainsi deux dimensions différentes : une mesure d'évaluation du niveau de tolérance exprimée selon un degré de température enregistré au déclenchement du disjoncteur par les sujets, et une mesure de la douleur ressentie (en intensité et désagrément), qui ne semblent pas coïncider entre-elles.

L'analyse des données révèle aussi d'emblée que les données relatives aux variables des tests de tolérance à la douleur ne sont pas utilisables. Ce test visait à déterminer la limite de tolérance à la douleur. Le test consistait à appliquer sur la peau de l'avant-bras, et du mollet, une thermode dont la température croissante pouvait atteindre une température maximale de 50°C; température limite de l'appareil. Les sujets avaient pour consigne de presser la touche de contrôle d'une souris

d'ordinateur, une réponse motrice, aussitôt qu'ils atteignaient la température maximale subjectivement tolérable, afin de faire cesser immédiatement la stimulation douloureuse. La température atteinte était enregistrée, et les sujets rendaient alors leurs appréciations de la douleur perçue, en termes d'intensité et de désagrément. Les résultats indiquent que le niveau de tolérance n'a été pas atteint dans au moins un essai chez sept sujets au niveau de la jambe ou du bras (i.e. ils n'ont pas pressé sur la touche de contrôle d'arrêt de la stimulation avant l'atteinte du maximum (50°C). De plus, la distribution des réponses des autres sujets ayant effectivement pressé sur le contrôle avant la borne limite de température est tout de même serrée autour de ce maximum; démontrant des réponses inter-individuelles quasi homogènes, et ainsi, une variabilité presque nulle dans ce test. Nous ne sommes donc pas en mesure de tester l'effet du tonus vagal dans la sensibilité à la douleur par l'entremise des tests de tolérance, puisque cette sensibilité n'a pas été isolée par ces tests. Aussi, les variables de tolérance à la douleur (TOLARM et TOLLEG) sont retirées des variables à l'étude, et la variable servant au contrôle de la variable tolérance est conséquemment aussi enlevée (WARMTEM). Par ailleurs, l'homogénéité inter-individuelle relative dans la température administrée dans ces tests de tolérance permet de conserver les mesures d'intensité et de désagrément de la douleur. Malgré le plafonnement de la mesure comportementale de tolérance, les mesures évaluatives sont conservées puisqu'elles reflètent la douleur maximale ressentie en réponse à une température de 50°C ou selon la tolérance. Ceci implique que les évaluations plus basses reflètent néanmoins une sensibilité moins grande à la stimulation maximale administrée et donc que ces mesures conservent une certaine validité. Notons que les mesures du test phasiques ne présentent pas cette limite.

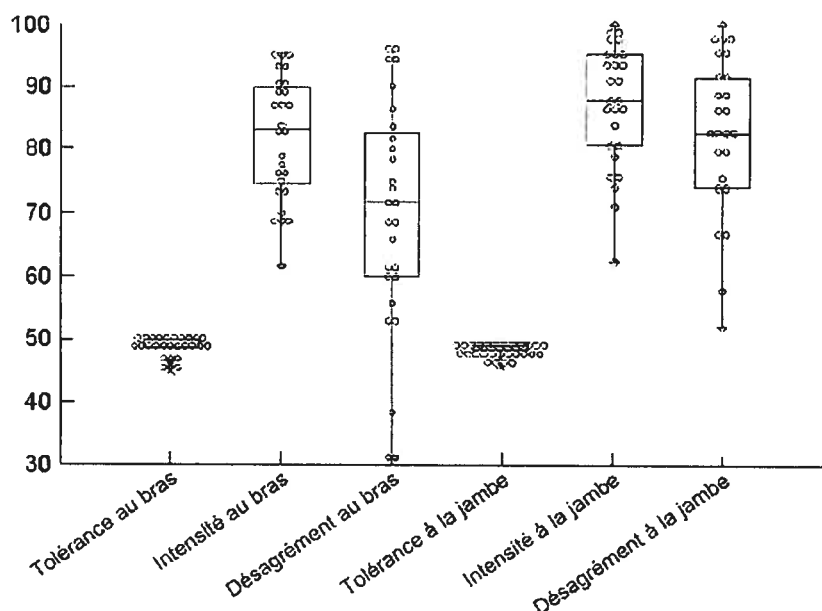


Figure 7.4. Tolérance au bras et à la jambe. Tableau illustrant un effet de plafonnement de la distribution des valeurs de température aux deux sites d'application, où l'on remarque une absence de variabilité du niveau de tolérance, la distribution agglomérée autour de la température maximale de le thermode, par comparaison aux valeurs d'intensité et de désagrément.

Enfin, les corrélations entre des évaluations de stimuli de contrôle de perception de chaleur, par des stimulations chaudes mais non-douloureuse appliquées au bras, et celles de l'intensité et du désagrément à la sensation perçue, sont significatives au plan statistique (respectivement $r = 0.47$, $p = 0.01$ pour les intensités reçues au bras, et $r = 0.49$, $p = 0.009$ pour les désagréments).

Toutefois, ces corrélations sont relativement modestes et impliquent de larges parts de variance uniques à la sensibilité douloureuse et non-douloureuse qui permettront d'évaluer la spécificité de la relation éventuelle entre les mesures physiologiques et la douleur.

Au terme du tamisage des variables de douleur, les variables éliminées à ce stade sont des variables ayant présenté peu de variance (les résultats aux tests de tolérance : TOLARM et TOLLEG), et les variables de contrôle associées (WARMTEM).

7.3 Corrélations entre les variables physiologiques et les variables psychologiques

Les variables de douleur sont ensuite confrontées aux variables physiologiques dans un modèle statistique exploratoire. Ces données sont traitées par analyse statistique corrélationnelle (*Pearson*) pour identifier les liens possibles entre les variables. Une matrice de corrélation est étudiée par une approche de p non-corrigés (notons que ce critère statistique relativement

permissif diminue le risque de commettre une erreur de type II; i.e. faux négatif, et est approprié pour des analyses exploratoires). Cette formule d'analyse n'applique qu'un test à la fois entre deux variables à la fois, sans tenir compte d'influences potentielles simultanées inter-variables.

L'analyse procure un aperçu de tendances corrélationnelles entre variables de douleur et variables physiologiques, et révèle des corrélations significatives éparses, dont une, référant spécifiquement à une variable d'intérêt propre à nos hypothèses, en l'occurrence, les basses fréquences de l'intervalle interbattement, corrélées à la variable d'intensité de douleur, rapportée aux «stimulations phasiques à la jambe» ($r = 0.39$; $p = 0.05$). Les corrélations atteignaient également le seuil statistique entre la respiration moyenne et l'intensité aux tests phasiques ($r = 0.40$; $p = 0.04$), entre l'écart-type de la respiration et l'intensité ($r = 0.43$; $p = 0.03$), et enfin, entre l'intégral de la période respiratoire et le désagrément rapporté aux tests phasiques ($r = 0.38$; $p = 0.05$). Ces résultats suggèrent une influence particulière des variables respiratoires comme prédicteurs de la sensibilité à la douleur.

Une difficulté de discrimination de la valeur prédictive des variables physiologiques provient du nombre de ces variables en jeux dans notre étude, et de déterminer parmi elles lesquelles sont les plus signifiantes. Plus le nombre de variable est important, moins chacune aura une tendance à être significative si l'on applique une correction au seuil de signification statistique qui tient compte du nombre de tests effectués (p. ex. : Bonferonni). À ce stade, certaines variables semblent redondantes, et une sélection des variables les plus signifiantes est souhaitée. Mais les tests corrélationnels indiquent qu'aucune variable particulière ne s'avère proéminente sur les autres quant à une valeur prédictive des réponses subjectives de douleur. D'ailleurs, les variables privilégiées de notre paradigme; hautes fréquences et basses fréquences, sont révélées non-significatives même dans ces tests relativement permissifs.

Une stratégie permettant de réduire le nombre de variables impliquées consiste à utiliser un modèle statistique de régression. C'est à ce stade des analyses, où nous possédons des données déjà éprouvées que des modèles de régression sont appliqués entre toutes les variables physiologiques retenues et les variables de douleur; d'intensité et de désagrément, tant au bras qu'à la jambe.

7.4 Les analyses de régression comme outils discriminatifs de variables

Nous utilisons un modèle de régression «*Backward elimination*». Dans le principe de cette analyse, aucune variable physiologique prédictive n'est a priori écartée; elles y sont toutes incluses. Les variables physiologiques sont initialement rassemblées et soumises en groupe aux modèles, qui effectuent l'extraction des moins prédictives ou des plus redondantes, pour terminer le triage avec un groupe de variables qui, conjointement, sinon individuellement contribuent le mieux à une valeur prédictive de la sensibilité à la douleur. Un risque inhérent persiste dans cette méthode d'analyse; il relève de la possibilité que des variables mineures, mais néanmoins contribuant, soient exclues par l'effet plus soutenu de variables majeures. De fait, l'analyse fait l'extraction automatique de variables corrélées avec d'autres, plus prédictives, qui elles, seront conservées. Les modèles de régression successifs permettent d'enlever les variables qui expliquent individuellement le moins de prédiction jusqu'à ce que le modèle atteigne un critère où toutes les variables préservées prédisent, partiellement ou substantiellement, la variable dépendante de douleur. Le résultat (modèle final conservé) est alors composé de variables qui contribuent à une certaine portion de la prédiction après avoir retiré celles qui ne prédisent rien ou presque rien. Les analyses de régressions exploratoires par élimination sont appliquées pour chaque variable dépendante de douleur retenue, en vue de cerner parmi l'ensemble des variables physiologiques les plus prédictives de la sensibilité à la douleur.

7.4.1 Résultats des modèles de régression

La première analyse concerne un modèle initial qui vise à prédire l'intensité, mesurée aux stimulations douloureuses au bras. Dans ce premier type de modèle employé, toutes les variables déjà jugées pertinentes sont évaluées. En fin d'examen, le modèle final en retient quatre variables, déterminées comme étant les plus prédictives de l'intensité de la douleur perçue au bras. Le groupe de variables physiologiques retenues comprend: l'âge, et les variables cardiaques : hautes fréquences des intervalles interbattement, l'écart-type R-R, et le ratio basses fréquences sur fréquences totales, comme étant, ensembles, les meilleurs prédicteurs de la variable intensité, mais sans toutefois s'avérer significatif ($r = 0.37$; p global = 0.50). Le modèle nous informe que prisent individuellement, aucune de ces variables retenues n'est statistiquement significative; ($p > 0.05$ en chaque cas) : Âge ($p = 0.46$), hautes fréquences ($p = 0.11$; la variable qui se rapproche le plus du seuil de signification statistique), l'écart-type de l'intervalle R-R ($p = 0.14$), et le ratio formulé en basses fréquences sur fréquences totales ($p = 0.12$). Si aucune variable n'exprime une

influence significative individuellement, par contre, le modèle indique que ce groupe de variables ensembles exprime néanmoins 13 % (r^2) de la variabilité de l'intensité rapportée à l'avant-bras.

Nous avons ensuite appliqué ce type d'analyse pour évaluer la variable de désagrément, mais les résultats n'ont pas convergé et ne sont pas significatifs ($p > 0.05$). D'ailleurs, aucune variable physiologique n'est retenue par le modèle pour expliquer le désagrément, tant à la jambe qu'au bras, ni l'intensité à la jambe du reste; aucune variable physiologique n'exprime de valeur prédictive en ces cas ($r = 0.00$, $p = 1.00$).

Des modèles de régression concernant cette fois les tests de douleur phasique à la jambe révèlent des variables influentes. Ainsi, une analyse de régressions effectuée en vue de prédire l'intensité exprimée au test de douleur phasique à la jambe, retient deux variables physiologiques respiratoires exprimant une valeur prédictive de l'intensité rapportée : la respiration moyenne ($p = 0.03$; significatif), et l'intégral de la respiration ($p = 0.09$; non-significative individuellement). Le r global de ce modèle = 0.51, et le p global = 0.03 (significatif); indiquant que 26 % (r^2) de la variance de l'intensité perçue à la jambe est expliquée par ce modèle impliquant ces variables respiratoires.

Un second modèle, appliqué en vue de prédire le désagrément cette fois, s'avère aussi significatif, en désignant la variable physiologique «intégral de la respiration», seule variable retenue ici, comme étant prédictive ($r = 0.39$; p global = 0.05), expliquant 15 % (r^2) de la variance du désagrément. Enfin un troisième modèle concernant les stimulations phasiques de chaleur constante à la jambe est aussi globalement significatif : $r = 0.54$, p global = 0.05, expliquant 29 % (r^2) de la variance de la perception du désagrément avec trois variables physiologiques de respiration : la respiration moyenne ($p = 0.01$), l'écart-type de la respiration ($p = 0.01$) de même que la respiration médiane ($p = 0.01$).

D'autres modèles ont été testés, évaluant les aspects de la douleur au bras et à la jambe. Cependant, aucune autre variable physiologique ne s'avère prédictive du désagrément de la douleur, ni au bras ni à la jambe. Mais un modèle se distingue après exclusion de données marginales par des résultats globaux significatifs : L'étude de l'intensité perçue aux stimulations phasiques à la jambe s'avère globalement significatif ($r = 0.48$, p global = 0.05). Elle nous indique que la respiration moyenne influence cette intensité ($p = 0.04$). Ce modèle explique 23 % (r^2) de la variance. Enfin, un dernier modèle étudiant les stimulations phasiques de chaleur non-

douloureuse à la jambe informe d'influences intéressantes de variables physiologiques. Bien que globalement non-significatif ($r = 0.63$, p global = 0.12), ce modèle met en évidence des effets significatifs de variables physiologiques observées individuellement; les basses fréquences ($p = 0.04$), la respiration moyenne ($p = 0.005$), l'écart-type de la respiration ($p = 0.008$) comme aussi la respiration médiane ($p = 0.006$). Ici, le rapport basses fréquences sur l'ensemble des fréquences frôle le niveau significatif ($p = 0.057$). L'ensemble de ces variables physiologiques explique 40 % (r^2) de la variance de la variable de douleur.

Ces données exploratoires nous orientent vers une dernière série d'analyses de régression, affinée, où un choix restreint de variables physiologiques est essayé en vue de prédire l'intensité et le désagrément de la douleur.

7.5 Analyses finales : régressions par imposition de variables physiologiques

Nous désirons finalement vérifier l'influence propre de variables physiologiques spécifiques sur les variables douleur en usant d'une stratégie statistique forçant l'inclusion des variables dans les modèles. Cette dernière étape d'analyse statistique consiste à imposer des variables physiologiques sélectionnés selon le modèle théorique sous-tendant les hypothèses, afin d'en vérifier la valeur prédictive de groupe ou individuelle. Contrairement aux modèles précédents à éliminations successives de variables à partir de l'assortiment initial complet des variables physiologiques, ces nouveaux modèles impliquent des variables physiologiques choisies *a priori*, pour des raisons physiologiques, que l'on contraint à une analyse sans exclusion, pour ne pas risquer d'éliminer une variable qui ne contribuerait que discrètement à la variance, ou encore, deux variables qui seraient fortement corrélées entre elles et qui participeraient ensemble à une part commune de variance.

7.5.1 Analyse principale

Le premier modèle testé soumet à l'étude les variables physiologiques principales relevant de nos hypothèses, basées sur leur importance physiologique présumée; les variables spectrales cardiaques : hautes fréquences, basses fréquences, et le ratio basses fréquences / hautes fréquences de la variabilité cardiaque. Ce modèle est donc dicté par nos prévisions; présumant que ces variables exprimant le tonus vagal seraient prédictives de la sensibilité à la douleur, influentes sur l'intensité et le désagrément perçues à la douleur. Ce modèle appliqué aux variables

de douleur est non-concluant (voir tableau 7.1 ci-après). En effet, aucun résultat statistiquement significatif n'est obtenu, et ce, pour toutes les variables dépendantes. De surcroît, aucun indice d'une tendance consolidant nos hypothèses n'est observable. Ainsi, les variables physiologiques initialement présumées exprimer une valeur prédictive de sensibilité à la douleur n'ont pas été confirmées dans ce rôle. Il en ressort que la variabilité cardiaque, exprimée par analyse spectrale des intervalles interbattement exprimant les influences autonomiques, ne s'est pas avérée soutenir l'hypothèse d'une valeur prédictive de sensibilité à la douleur. Nos hypothèses sont par conséquent infirmées.

Tableau 7.1 : Tableau des résultats de modèles de régression appliqués aux variables principales cardiaques (spectrales)

| <u>Variables présumées prédictives</u> | <u>intensité</u> | <u>désagrément</u> |
|---|--|---|
| relevées aux stimulations appliquées au bras | <i>p</i> | <i>p</i> |
| Basses fréquences (BasseF) | 0.40 | 0.93 |
| Hautes fréquences (HauteF) | 0.32 | 0.81 |
| Ratio (BasseF / HauteF) | 0.27 | 0.89 |
| | <i>r</i> global du modèle = 0.23 $r^2 = 0.06$ <i>p</i> global du modèle = 0.71* | <i>r</i> global du modèle = 0.08 $r^2 = 0.008$ <i>p</i> global du modèle = 0.98* |
| <u>Variables présumées prédictives</u> | <i>p</i> | <i>p</i> |
| relevées aux stimulations appliquées à la jambe | | |
| Basses fréquences (BasseF) | 0.56 | 0.77 |
| Hautes fréquences (HauteF) | 0.47 | 0.72 |
| Ratio (BasseF / HauteF) | 0.99 | 0.69 |
| | <i>r</i> global du modèle = 0.27 $r^2 = 0.07$ <i>p</i> global du modèle = 0.62* | <i>r</i> global du modèle = 0.09 $r^2 = 0.008$ <i>p</i> global du modèle = 0.98* |

* Diagnostic statistique global et individuel : non-significatif ($p > 0.05$); variables non prédictives.

7.5.2 Analyses secondaires

Dans l'intérêt de prospecter davantage une relation éventuelle entre les variables physiologiques cardiaques et la sensibilité à la douleur, nous avons soumis à nouveau les variables fréquentielles de l'analyse précédente à une nouvelle analyse, à laquelle sont maintenant rajoutées les variables cardiaques temporelles de la moyenne de l'intervalle interbattement et de l'écart-type de l'intervalle R-R dans un second modèle de régressions forcées. Mais cette stratégie s'est

également avérée vaine, n'obtenant encore une fois aucun résultat significatif, ni tendance informative :

Tableau 7.2 : Tableau des résultats de modèles de régression appliqués aux variables cardiaques spectrales et temporelles

| <u>Variables présumées prédictives</u> | <u>intensité</u> | <u>désagrément</u> |
|---|--|--|
| relevées aux stimulations appliquées au bras | <i>p</i> | <i>p</i> |
| Basses fréquences (BasseF) | 0.72 | 0.89 |
| Hautes fréquences (HauteF) | 0.12 | 0.74 |
| Ratio (BasseF / HauteF) | 0.14 | 0.85 |
| R-R Moyen | 0.84 | 0.58 |
| R-R Écart-type | 0.19 | 0.70 |
| | <i>r</i> global du modèle = 0.37 r^2 = 0.13 <i>p</i> global du modèle = 0.67* | <i>r</i> global du modèle = 0.17 r^2 = 0.03 <i>p</i> global du modèle = 0.99* |
| <u>Variables présumées prédictives</u> | | |
| relevées aux stimulations appliquées à la jambe | <i>p</i> | <i>p</i> |
| Basses fréquences (BasseF) | 0.33 | 0.68 |
| Hautes fréquences (HauteF) | 0.51 | 0.83 |
| Ratio (BasseF / HauteF) | 0.55 | 0.91 |
| R-R Moyen | 0.94 | 0.98 |
| R-R Écart-type | 0.15 | 0.59 |
| | <i>r</i> global du modèle = 0.40 r^2 = 0.16 <i>p</i> global du modèle = 0.56* | <i>r</i> global du modèle = 0.15 r^2 = 0.02 <i>p</i> global du modèle = 0.99* |

* Diagnostic statistique global et individuel : non-significatif ($p > 0.05$); variables non prédictives.

Aussi, nous devons également conclure que l'ajout de paramètres cardiaques temporels n'améliore pas la capacité de prédire la sensibilité à la douleur.

8 DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'examiner la relation entre des indices physiologiques cardiaques d'activité du système nerveux autonome exprimant le tonus vagal, et la sensibilité à la douleur. Notre étude évaluait la relation entre le tonus vagal exprimé par la variabilité du rythme cardiaque et la perception de douleurs cutanées thermiques chez des sujets humains normaux. Le précepte de base sous-tendant notre démarche repose sur une relation entre le système de régulation cardiovasculaire, impliquant le rôle des barorécepteurs dans la variabilité cardiaque en expression du tonus vagal, et la réduction de perception de la douleur. Nous désirions tester l'hypothèse qu'un tonus vagal élevé au niveau de base prédit une diminution de la perception de la douleur. Les études décrites dans la revue de littérature permettent de conclure que les hypertendus ont un seuil de douleur plus élevé que les normotendus. Une hypothèse corrélationnelle désigne le rôle du baroréflexe comme mécanisme intermédiaire initiateur d'une inhibition de processus du système nerveux central, d'où résulte cette hypoalgésie (Maixner, 1991). Le mécanisme du baroréflexe au centre de cette hypothèse, qui accomplit une fonction autonome vagale de régulation des variations de pression, serait couplé aux systèmes d'inhibition de la douleur responsables de l'hypoalgésie. Un même stimulus engendrerait deux processus physiologiques, en apparence éloignés, et un effet final d'atténuation de la perception de la douleur. Cette voie d'explication antinociceptive met en évidence le rôle du circuit nerveux autonome vagal à la base du baroréflexe. D'où découle notre hypothèse qu'un tonus vagal élevé, en l'occurrence synonyme d'une activité baroréflexe élevée exprimée par davantage de fluctuations cardiaques, pourrait être consistant avec une perception atténuée de la douleur. Notre objectif procédait de plusieurs études établissant un lien entre une activation vagale augmentée et une réduction de perception de la douleur; relation initialement rapportée chez des sujets hypertendus, mais ensuite confirmée chez des sujets normotendus (Bruehl *et al.*, 1992; McCubbin et Bruehl, 1994; dans Pickerins, 2003; Ghione, 1996). Les oscillations observées dans le comportement de la VRC sont affectées significativement par le SNA, agissant en parti via le mécanisme du baroréflexe (Malpas, 2001; Pagani et Malliani, 2000; Task Force, 1996; dans Lanfranchi et Somers, 2002). Des découvertes préliminaires chez l'humain indiquent une interaction entre les fonctions régulatrices cardiovasculaires et les systèmes régulateurs contrôlant la perception de la douleur, probablement dépendante du système des barorécepteurs. Ces études suggèrent que le système de régulation cardiovasculaire vagal exerce un effet modulateur sur la nociception en atténuant la perception de la douleur. Nous réalisons une étude exploratoire interindividuelle, pour définir si ce lien peut être généralisé aux sujets normaux.

Des analyses corrélationnelles et des analyses de régression entre des variables physiologiques cardiaques et respiratoires mesurées et les évaluations subjectives servaient d'outils d'investigation pour déterminer une fonction de réponses physiologiques sur des réponses psychologiques. Après l'enregistrement des paramètres physiologiques du niveau de base du comportement cardiaque et de la respiration, un groupe de sujets volontaires, soumis à une procédure expérimentale d'application de stimuli thermiques douloureux, rendait en fin de stimulation leur appréciation en intensité et en désagrément sur des échelles respectives d'évaluations subjectives. Ces évaluations étaient par la suite mises en relation avec le niveau de base physiologique en vue de déterminer si une prépondérance du tonus vagal exprimée par la variabilité du rythme cardiaque pouvait infléchir les évaluations subjectives des stimulations reçues. Le mode d'observation physiologique privilégié par notre étude consistait à utiliser des analyses fréquentielles et temporelles de la variabilité du rythme cardiaque extraite d'un ECG comme indices de l'activité du système nerveux autonome; ces mesures de la variabilité du rythme cardiaque étant des index reconnus de tonus parasympathique (Task Force, 1996). Nous cherchions ainsi à définir si un tonus vagal élevé pouvait prédire des évaluations réduites des perceptions de douleur.

Le paradigme de notre étude voulant vérifier si un caractère de la physiologie autonome cardiaque de base chez le sujet humain sain peut influencer sur la modulation de la douleur, ne produit pas les résultats escomptés. Dans le contexte de notre étude d'observation de sujets normaux, les composantes spectrales du signal de l'intervalle interbattement étudiées comme variables prédictive de la perception de la douleur, ni même d'ailleurs les paramètres temporels de la variabilité du rythme cardiaque, n'ont permis de conclure qu'ils procuraient une valeur prédictive de cette perception. Nos résultats nous indiquent qu'aucun indice physiologique relevant de la variabilité cardiaque ne s'est avéré probant à cet égard; nous amenant par conséquent à infirmer nos hypothèses. Le test phasique est le seul test suggérant une relation entre les paramètres physiologiques et la douleur. Toutefois, ses effets se sont avérés significatifs pour la respiration et non pour les paramètres de variabilité cardiaque. La présente étude énonce donc que le tonus vagal de base exprimé par la variabilité du rythme cardiaque chez des sujets normaux ne peut expliquer la variance des évaluations subjectives de la douleur, tant en termes d'intensité que de désagrément. Aussi, selon nos résultats, le modèle théorique proposé dans la littérature pour expliquer la relation entre l'hypertension et l'hyposensibilité ne semble pas s'appliquer à une population normotensive.

8.1 De multiples variables en présence

Notre hypothèse désignait principalement la mesure des hautes fréquences spectrales dérivées du tachogramme de l'intervalle R-R comme indice prédictif objectif des évaluations subjectives. La variable «haute fréquence», *a priori* représentante de prédilection du tonus vagal, devait être la principale variable d'intérêt compte tenu de notre contexte, reléguant au second plan plusieurs autres variables, puisque nous invoquons que plus l'activité parasympathique est élevée au niveau de base, plus il y a une forte composante de hautes fréquences dans la variabilité cardiaque, et plus il devrait y avoir une diminution dans la sensibilité à la douleur. Le choix de variables ne s'est cependant pas délimité aussi simplement; une importante quantité de variables devant être conservée. Les analyses corrélationnelles soulignent une redondance incontournable entre variables physiologiques. Ceci s'explique par les caractéristiques du processus physiologique observé; où les hautes fréquences de la variabilité cardiaque procurent rarement une mesure pure isolant le tonus vagal. Plusieurs paramètres parallèles sont également sensibles à l'expression du tonus vagal. Par exemple, si les hautes fréquences reflètent bien l'effet majoritairement parasympathique, le tonus vagal participe aussi aux basses fréquences de la variabilité cardiaque (Task Force, 1996). Il y a ainsi une difficulté inhérente de discrimination d'un effet spécifique de tonus vagal cardiaque qui provient de ce que la mesure du tonus est affectée par une répartition de l'influence parasympathique dans la bande de fréquences appartenant à l'activation sympathique, ou à d'autres processus physiologiques parallèles (Brown *et al.*, 1995; Ando *et al.*, 1997; Cerutti *et al.*, 1994; DeBoer *et al.*, 1987; Di Rienzo *et al.*, 1991; Sleight *et al.*, 1995; dans Lanfranchi et Somers, 2002). De la même façon, tel que mentionné dans le contexte théorique, les variables de la respiration contiennent aussi une composante parasympathique dans l'arythmie respiratoire qui empreint les hautes fréquences de la variabilité cardiaques. Sachant qu'une part de cette variabilité est couplée à la respiration, ceci empêche *a fortiori* l'exclusion des principales variables respiratoires. D'ailleurs, celles-ci se sont démontrées influentes dans notre étude, sur l'appréciation subjective de la douleur lors des tests de douleur phasique. De sorte que les différentes mesures physiologiques ne sont pas complètement indépendantes les unes des autres, et conséquemment, il n'y a pas de mesure unique qui ne se soit distinguée et puisse refléter parfaitement un tonus vagal. Il y a plutôt un chevauchement partiel d'effets des influences physiologiques évaluées à travers les différentes variables mesurées. D'où, plusieurs variables contributives révélant individuellement certains aspects d'une «variable composite globale» de tonus vagal. La nature physiologique du SNA faite de jeux d'influences,

de co-influences et contre-influences reflétant l'activité autonome se révèle des analyses exploratoires. Elle rend d'emblée insuffisante, parce-que incomplète, une analyse circonscrite aux variables cibles proposées par nos hypothèses. Les seules variables éliminées ont été les variables ayant présenté peu de variabilité, ou sinon des variables de contrôle. Toutes les autres variables peuvent contribuer à informer des processus physiologiques autonomiques. Aussi, les résultats des corrélations entre variables physiologiques, signifient en somme autant de manières ou d'angles pour observer un même phénomène; l'expression du tonus vagal.

À même les tests de douleur, la sensibilité des mesures de tolérance à la douleur s'est avérée limitée à cause du plafonnement des mesures de température maximale tolérée. Ceci a également constitué une nuisance à la validité des évaluations subjectives, à cause de l'atteinte variable du niveau de tolérance qui modulait la signification des évaluations correspondantes aux tests de douleur. Néanmoins cette limite ne s'applique pas aux mesures évaluatives du test phasique.

8.2 Le lien reliant tonus vagal et sensibilité à la douleur

L'hypothèse proposant que la variabilité du rythme cardiaque engendrée par le baroréflexe pourrait être un indice des mécanismes par lequel la douleur peut être modulée est bien soutenable par la littérature. Une des possibilités d'explication présume un lien de causalité établissant l'influence de l'action réflexe des barorécepteurs sur l'activation de mécanismes inhibiteurs de douleur. Selon cette hypothèse, une augmentation du baroréflexe traduit une augmentation du tonus vagal et une réduction de perception de douleur (Maixner, 1991). Le mécanisme de modulation évoqué ici repose l'activation du circuit nerveux du baroréflexe selon les variations de pression sanguine. Ces variations entraînent une variabilité d'adaptation du rythme cardiaque (tamponnage de la pression). Une approche bien documentée des études de ce phénomène d'atténuation perceptive de la douleur consiste en l'observation des facteurs subjectifs de la perception chez des sujets hypertensifs. Une manifestation de cette relation est démontrée dans l'association entre l'hypertension et l'hypoalgésie (Dworkin *et al.*, 1979; Randich et Hartunian, 1983; Randich et Maixner, 1984; Randich et Maixner, 1986; Watkins *et al.*, 1990; Zamir et Shuber, 1980; dans Ghione, 1996), où la coordination des réponses cardiovasculaires et celles de la douleur est proposée partie intégrante d'un mécanisme adaptatif visant à aider l'organisme à affronter des événements stressants (Zamir et Maixner, 1986). En ce cas, l'activation de l'arc réflexe des barorécepteurs promouvrait une augmentation transitoire du

tonus vagal et une atténuation du tonus sympathique, conduisant à une inhibition de la douleur dans un but adaptatif (Randich et Maixner, 1984; dans Janssen, 2002).

Des études intéressées aux perceptions de sujets normotensifs dans des protocoles de manipulation du baroréflexe abordaient le phénomène sous l'angle des variations de pression sanguine comme variable prédictive, plutôt que celui de la variabilité du rythme cardiaque consécutive (Randich et Maixner, 1984; Ghione, 1996; Rau *et al.*, 1992, 1994; Edwards *et al.*, 2003). En ce cas, il a été démontré que la relation entre la sensibilité aux stimuli nociceptifs et la pression sanguine demeure valide même pour des niveaux de valeur de pression normotensifs (Bruehl *et al.*, 1992; McCubbin et Bruehl, 1994; dans Ghione, 1996). Des évidences récentes indiquent que la nociception est modulée à même le cycle cardiaque chez les jeunes sujets adultes humains normotensifs (Skljarevski et Ramadan, 2002; Edwards *et al.*, 2001, 2002; dans Edwards *et al.*, 2003).

En écart de l'effet physiologique fondamental de tamponnage des variations de pression par modulation cardiovasculaire, l'activation des barorécepteurs engendre diverses réactions comportementales complexes, procédant d'inhibitions du système nerveux central par l'entremise du baroréflexe (Dworkin *et al.*, 1994; dans Guasti *et al.*, 2002). Tel que précédemment décrit, la littérature fait état de maintes formes d'inhibitions complexes du système nerveux central obtenues par manipulations du baroréflexe, et l'effet observé sur la perception de la douleur pourrait relever d'une de ces formes d'influence. Le précepte de base sous-tendant notre étude repose sur cette relation entre le système de régulation cardiovasculaire, impliquant le rôle des barorécepteurs exprimé dans la variabilité cardiaque en expression du tonus vagal, et la réduction de perception de la douleur. L'activation du baroréflexe peut altérer les fonctions corticales supérieures (Rau *et al.*, 1993). Parmi les changements entraînés par le baroréflexe, des changements dans l'attention et la vigilance affectant les performances sensori-motrices pourraient s'approprier une part explicative dans la réduction de perception de douleur (Vaitl et Gruppe, 1991; dans Guasti *et al.*, 2002). La stimulation du baroréflexe, chez des sujets normaux, a été associée à une perception réduite des stimulations nociceptives (Elbert *et al.*, 1988; Dworkin *et al.*, 1994; Kardos *et al.*, 1994; Droste *et al.*, 1994; dans Guasti *et al.*, 2002). Des études, tant avec modèle animale que modèle humain, indiquent que l'hypoalgésie n'est pas dépendante d'un niveau élevé de pression sanguine; elle précéderait l'hypertension, procéderait d'un mécanisme physiologique commun sous-jacent, et des indices tendant à démontrer qu'elle en serait un signe précurseur de risque associé (Maixner *et al.*, 1982; Sitsen et de Jong, 1984; Ghione *et al.*, 1988;

dans France, 1999). Chez des sujets normotendus, la relation entre l'activation du baroréflexe et la diminution de la perception de la douleur a été révélée par l'étude de stimulations artificielles des barorécepteurs à même le cycle cardiaque, où l'on a pu déterminer que la réponse à la nociception est diminuée durant la phase cardiaque systolique (activation des barorécepteurs) par comparaison à la phase diastolique (Edwards *et al.*, 2003). Enfin, on a aussi démontré une réduction de la perception de la douleur chez les sujets sains, mais qui démontraient toutefois une réactivité cardiovasculaire augmentée en condition de stress (Rosa *et al.*, 1988; France et Stewart, 1995; Bragdon *et al.*, 1997; Ditto *et al.*, 1997; dans France, 1999). En ce cas, il convient de soulever la possibilité que l'hypoalgésie peut dépendre d'un mécanisme différent, relevant d'une forme d'analgésie associée au stress, et masquer l'influence de la voie vagale du baroréflexe (Drummond, 2003). Cependant, notre étude ne tenait pas compte de profils de réactivité cardiovasculaire au stress des sujets, et ne vérifiait pas d'autres voies possibles de modulation de la douleur.

8.3 Un aspect ambigu de la VRC ?

L'intention de l'usage de la variabilité du rythme cardiaque comme moyen d'étude de l'activité autonome est attractive et prometteuse. C'est une approche récente, dont l'essor est remarquable dans la littérature actuelle; la VRC est largement utilisée dans maints domaines de recherche où l'on cherche à évaluer le rôle et les effets du SNA. L'aspect conceptuel du prélèvement de la mesure du tonus vagal à travers la VRC est bien structuré et semble irréprouvable. La littérature semble suggérer une relation claire, linéaire et proportionnelle entre le tonus vagal et la modulation de la perception de la douleur, mais nous ne l'avons pas isolée. Des recherches indiquent des nuances à considérer à l'endroit même de la mesure de l'activité autonome. Des données suggèrent que les paramètres de la variabilité du rythme cardiaque, traditionnellement associés au tonus parasympathique, ne mesurent pas toujours de façon fiable le tonus vagal puisqu'ils peuvent diminuer durant une stimulation parasympathique du baroréflexe (Goldberger *et al.*, 1994). À cet égard, une étude indique que la relation entre la VRC et l'influence parasympathique se décrit davantage comme une fonction non-linéaire, où la VRC augmente avec l'augmentation de l'effet vagal, atteint un niveau plateau, à la suite duquel la VRC diminue malgré une augmentation continue du tonus vagal (Golberger *et al.*, 2001). Appliqué à notre contexte, cette notion signifierait que dépassé un certain point d'activité autonome (non déterminé), la mesure du tonus vagal extraite de la VRC ne permet plus de vérifier la relation de choix entre ce tonus et la perception de la douleur par perte de cohérence.

8.4 Quelques limites de cette étude

8.4.1 Étude interindividuelle

Nous avons procédé par une étude interindividuelle dans le but de repérer les tendances qui se dégagent d'un groupe d'individu normotensif. Cependant, une difficulté provenant de ce type d'étude empêche de poser une conclusion ferme. La difficulté se manifeste ici par la grandeur de notre propre échantillon de sujets ($n = 27$). Les études physiologiques interindividuelles requièrent souvent un large échantillon de sujets afin d'atteindre des résultats significatifs. Les données physiologiques peuvent manifester tant de variabilité individuelle qu'il peut devenir improbable d'obtenir des corrélations robustes entre des paramètres physiologiques de base et une variable telle que la sensibilité à la douleur en observation interindividuelle. Le cas s'applique avec la VRC qui présente, normalement, une variance marquée chez les sujets normaux (Pagani *et al.*, 1986; Kleiger *et al.*, 1991; dans Goldberger *et al.*, 2001). Or, puisqu'il y a des variations interindividuelles marquées au niveau de base entre la VRC et les effets parasympathiques, cela rend difficile d'apprécier si les différences individuelles reflètent effectivement des différences d'effets autonomiques, ou plutôt des différences dans la relation entre la VRC et des effets autonomiques. La source de cette variabilité n'est pas définie. Elle reflète possiblement des différences réelles encore mal comprises d'effets parasympathiques sur le nœud SA. De sorte qu'il peut y avoir des variations interindividuelles substantielles de la VRC même à des niveaux équivalents de tonus vagal, et qu'il pourrait être hasardeux de réaliser des inférences sur des différences interindividuelles d'effets parasympathiques basées sur les seules mesures de la VRC (Goldberger *et al.*, 2001). Ces auteurs ajoutent qu'il est peu probable que l'on puisse éliminer la variabilité interindividuelle dans la mesure de la VRC, d'où la nécessité d'études avec de larges échantillons de sujets.

8.4.2 La part de la respiration

Un test, le test phasique, a permis d'obtenir des résultats suggérant un lien entre une variable physiologique et la douleur, et cette relation concerne la respiration. Toute interprétation de mesure de la VRC doit prendre acte des influences de la respiration. La respiration module les influences du baroréflexe sur les motoneurones cardiaque. L'inspiration diminue et l'expiration accroît la réponse vagale cardiaque d'activation du baroréflexe. Un changement de patron

respiratoire peut affecter l'ASR, indépendamment des variations de pression accompagnant la respiration (Eckberg et Orshan, 1977; Calabrese *et al.*, 2000; dans Lanfranchi et Somers, 2002).

Au repos, durant la respiration calme et régulière normale on observe une relation ferme entre la respiration et les décharges autonomiques. L'opinion scientifique consensuelle considère que les composantes respiratoires en hautes fréquences de l'intervalle R-R reflètent l'influence de la modulation vagale de l'ASR (Task Force, 1996). Les fonctions physiologiques rapides et dynamiques de la respiration affectent le baroréflexe et la VRC. La littérature considère aussi des mécanismes non-nerveux, mais d'effets moindres, associés aux fluctuations mécano-élastiques respiratoires, tels que des variations de distension du myocarde engendrées par les variations de pression intrathoracique, et le retour veineux perturbé par ces mouvements, qui sont aussi des déterminants potentiels affectant les hautes fréquences (Bernardi *et al.*, 1990; dans Lanfranchi et Somers, 2002). Ces changements sont toutefois détectés par les barorécepteurs, et déterminent des changements dans l'activité autonome du rythme cardiaque. Cependant les variations principales associées à la respiration pourraient être l'effet d'une influence d'origine centrale, indépendante du contrôle baroréflexe (Malpa, 2002; Eckberg, 2003), et d'autre part la nociception exerce une influence sur les processus autonomiques centraux. Des évidences suggèrent que la cause majeure de l'ASR provient d'un couplage central entre les centres respiratoires et les motoneurones vagues cardiaques (Hayano *et al.*, 1996; Pilowsky, 1995; dans Malpa, 2002). La réactivité vagale est plus marquée lorsque la stimulation des barorécepteurs coïncide avec l'expiration que lors de l'inspiration (Eckberg *et al.*, 1980; dans Eckberg, 2003). La capacité des motoneurones cardio-vagues de décharger pour ajuster le rythme cardiaque fluctue en fonction des fluctuations respiratoires à même les centres respiratoires (Gilbey *et al.*, 1984; Rothlisberger *et al.*, 2003; dans Eckberg, 2003). En un tel cas, le contrôle respiratoire semble subjuguer le contrôle cardiovasculaire du baroréflexe, en imposant un rythme au contrôle baroréflexe, et ainsi à la VRC. Cela pourrait signifier que le «prélèvement du tonus vagal» selon notre protocole pourrait comporter une lacune potentielle dans la mesure où d'abord la respiration n'était pas contrôlée, et ensuite qu'il n'y avait pas de stratégie de vérification des cycles respiratoires pondérant éventuellement le tonus vagal. Les mécanismes de régulation respiratoire pourraient influencer la douleur indépendamment du tonus vagal, mais cette possibilité suggérée par les présents résultats n'a pas encore été explorée systématiquement. Dans le contexte d'une étude exploratoire, ce résultat doit être interprété avec prudence et exige un examen ultérieur plus approfondi.

La VRC exprime une interaction très complexe entre des variables hémodynamiques, respiratoires, humorale et électrophysiologiques, intégrées par un système sophistiqué de contrôle par le SNA (Grassi et al., 1994; Wagner et al., 1996; Zaza et al., 2001; dans Lanfranchi et Somers, 2002). De rapides variations de la VRC sont déterminées par des changements engendrés par le baroréflexe, mais aussi par des changements dans l'état cérébral, ou des stimuli externes qui induisent une réponse d'alerte ou d'éveil, relevant d'une modulation centrale du contrôle du baroréflexe. Parmi les diverses manifestations du SNA, nous avons privilégié une manière d'observer le tonus vagal, pour ensuite explorer ses liens avec l'élaboration d'une réponse psychologique. Mais il est aussi possible que le tonus vagal n'ait pas d'effet direct sur la modulation de la douleur, ou, que cet effet soit associé à l'altération d'autres facteurs qui pourraient se manifester dans une condition clinique d'hypertension.

9 Conclusion

L'hypothèse qu'un tonus vagal plus élevé, exprimé par la variabilité du rythme cardiaque, prélude à une réduction de la perception de la douleur n'est pas supportée par notre étude. Nous pouvons partager une conclusion d'Edwards *et al.*, (2003); il est possible que la modulation de la douleur par l'entremise de l'action du baroréflexe soit plus marqué chez des individus affectés d'hypertension ou à risque d'hypertension par comparaison à une population d'individus normotensifs. Ou, il est possible que la relation entre l'hypertension artérielle et la réduction de la perception de la douleur relève d'un autre mécanisme physiologique, ignoré par notre étude, ou encore, que cette relation ne soit validée que dans des états pathologiques chroniques, et dévoilée dans une population clinique, mais sans portée dans une population saine. Une faiblesse de notre étude provient cependant du nombre très réduit de sujets composant notre échantillon. D'autres recherches, avec un échantillon de sujets beaucoup plus important, s'avèrent nécessaires pour vérifier si cette relation serait détectable dans une population normale.

RÉFÉRENCES

- Annequin, D., et autres. *La douleur en question*, Société d'étude et de traitement de la douleur. Mémento à l'intention des professionnels de la santé, Ministère de la Santé et de la Protection sociale, France, Première édition pp 3-96, 2004.
- Aumont, M.C., Himbert, D., Czitrom, D., *Baroréflexes et insuffisance cardiaque*, Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies (Heart failure and cardiomyopathies), (88), SUP, n° 4, pp. 555-558, 1995.
- Aydede, M., Güzeldere, G., *Some Foundational Problems in the Scientific Study of Pain*, Philosophy of Science, Supplement for the proceedings of PSA 2000, (69), 2002.
- Badra, L.J., Cooke, W.H., Hoag, J.B., Crossman, A.A., Kuusela, T.A., Tahvanainen, K.U., Eckberg, D.L., *Respiratory modulation of human autonomic rhythms*, Am J Physiol Heart Circ Physiol., Jun ; 280 (6) H2674-88, 2001.
- Basbaum, A., Jessel, T.M., *The perception of pain*. Principles of Neural Science, McGraw-Hill, 2000.
- Bassand, J.P., *Troubles du rythme et de la conduction : base électrophysiologiques et physiopathologiques, Influence du système nerveux autonome*, Besançon-cardio.com., Département de cardiologie du CHU de Besançon, 2001.
- Beaulieu, P., et al., *Pharmacologie de la douleur*, Les Presses de l'Université de Montréal, Somabec, 2005.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., *Role of the amygdala in Decision-making*, Ann. N.Y. Acad. Sci., (985) 356-369, 2003.
- Benarroch E.E., *The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective*, Mayo Clin Proc, (68) 988-1001, 1993.
- Benarroch, E.E., *Pain-autonomic interactions: a selective review*, Clinical Autonomic Research, (11) 343-349, 2001.
- Benarroch, E.E., *Pain-autonomic interactions*, Neurol Sci, (27) S130-S133, 2006.
- Bernston, G.G., Cacioppo, J.T., Quigley, K.S., *Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine autonomic space, and the laws of autonomic constraint*, Psychological Review, (98) 4, 459-487, 1991.
- Berntson, G., Cacioppo, J.T., Quigley, K.S., Fabro, V., *Autonomic space and psychophysiological response*, Psychophysiology, Cambridge University Press, (31), 44-61, 1994.
- Bernston, G.G., Bigger, J.T., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufman, P.G., Malik, M., Nagaraja, H.N., Porges, S.W., Saul, J.P., Stone, P.H., Van der Molen, M.W., *Heart rate variability : Origine, methods, and interpretive caveats*, Psychophysiology, (34), 623-648, 1997.

- Bestel, J., Clairambault, J., Médigue, C., Monti, A., Sorine, A., *Le système cardio-vasculaire et sa régulation par le système nerveux autonome : modélisation et mesures*, Esaim : Proceedings, (9), Université Paris VIII et INRIA Rocquencourt, 65-92, 2000.
- Boiten, F.A., *The effects of emotional behaviour on components of the respiratory cycle*, Biol Psychol., (49) 1-2:29-51, 1998.
- Boiten, F.A., Frijda, N.H., Wientjes, C.J., *Emotions and respiratory patterns: review and critical analysis*, Int J Psychophysiol., (17) 2:103-28, 1994.
- Bouhassira, D., Danziger, N., Atta, N., Guirimand, F., *Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli*, Brain, (126) 5, 1068-1078, 2003.
- Bourgeois, L., Bernard, J.F., *Physiologie des voies nociceptives parabrachio-thalamique et amygdalienne*, Université de Paris 11, Travaux Universitaires, (381) N° : 01 PA11 2193, 2001.
- Brown, A.M., *Receptors under pressure: An update on baroreceptors*, Circul. Res., (46) 1-10, 1980.
- Brown, E.F., et al., *Pathophysiology of Pain and Pain Assessment*, Pain management, The American Medical Association; continuing medical education monograph, Chicago IL, 2006.
- Brownley, K.A., Hurwitz, B.E., Schneiderman, N., *Cardiovascular psychophysiology*, dans Cacioppo et al., chap. 10; Handbook of Psychophysiology, Cambridge University Press, 2000.
- Bruehl S., Carlson C.R., McCubbin J.A., *The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives*, Pain, (48) 463-467, 1992.
- Cacioppo, J.T., Tassinary, L.G., Bernston, G., *Handbook of Psychophysiology*, Second edition, Cambridge University Press, 2000.
- Cahana, A., Forster, A., *Système nerveux autonome et douleur*, Pharmacologie de la douleur, Les Presses de l'Université de Montréal, Pierre Beaulieu, Université de Montréal, 2005.
- Campbell, T.S., Hughes, J.W., Girdler, S.S., Maixner, W., Sherwood, A., *Relationship of ethnicity, gender, and ambulatory blood pressure to pain sensitivity: effects of individualized pain rating scales*. J Pain, (5) 3, 183-91, 2004.
- Carrasco-Sosa, S., Gaitan-Gonzalez, M.J., Gonzalez-Camarena, R., Yanez-Suarez, O., *Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique*. Eur J Appl Physiol., (95) 4, 265-75, 2005.
- Chapleau, M.W., Cunningham, J.T., Sullivan, M.J., Wachtel, R.E., Abboud, F.M., *Structural Versus Functional Modulation of the Arterial Baroreflex*, Hypertension, (26) 341-347, 1995.
- Chapman et al., *Le phénomène de la douleur*, Serge Marchand, Chenière/McGraw-Hill, 1998.
- Chapman, C.R., Donaldson, G.W., Nakamura, Y., Jacobson, R.C., Bradshaw, D.H., Gavrin, J., *A psychophysiological causal model of pain report validity*, J Pain, (3) 2, 143-55, 2002.

Chapman, C.R., Nakamura, Y., Donaldson, G.W., Jacobson, R.C., Bradshaw, D.H., Flores, L., Chapman, C.N., *Sensory and affective dimensions of phasic pain are indistinguishable in the self-report and psychophysiology of normal laboratory subjects*. Journal of Pain, **(2)** 5, 279-294, 2001.

Clairambault, J., Medigue, C., Bestel, J., *Le système cardiovasculaire et sa régulation à court terme par le système nerveux autonome*, Université Paris VIII et INRIA Rocquencourt, 1997.

Cortelli, P., G. Pierangeli, G., *Chronic pain-autonomic interactions*, Neurological Sciences, **(24)** 2, 68-70, 2003.

Cottin, F., Papelier, Y., Durbin, F., Maupa, P., Escourroul, P., *Étude comparative de l'analyse spectrale de la fréquence cardiaque au cours de l'exercice sur ergocycle et de l'entraînement en judo*. Science & Sports **(16)** 295-305, 2001.

Craig, A.D., *Distribution of brainstem projections from spinal lamina I in neurons in the cat and the monkey*, J Comp Neurol., **(361)** 225-248, 1995.

Critchley, H.D., Mathias, C.J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B.K., Cipolotti, L., Shallice, T., Dolan, R.J., *Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence*, **(126)** 10, 2139-2152, 2003

Dambreville, A., *Douleur et orthopédie*. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT, france.elsevier.fr, 2000.

Davos, C.H., Davies, L.C., Piepoli, M., *The Effect of Baroreceptor Activity on Cardiovascular Regulation*. Hellenic J Cardiol., **(43)**, 145-155, 2002

Danziger, N., *Bases neurologiques de l'affect douloureux*, Revue Neurologique, **(162)** 3, 2006.

Deepak, K.K., *The Role of Autonomic Nervous System in Rapid Breathing Practices*, Department of Physiology All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, 2002.

Dejong, W., Petty, M.A., Sisten, J.M.A., *Role of opioid peptides in brain mechanisms regulating blood pressure*, Chest **(83)** suppl to no.2, 306-308, 1983.

Diaz, T., Taylor, J.A., *Probing the arterial baroreflex: is there a 'spontaneous' baroreflex?*, Clin Auton Res., **(16)** 4, 256-61, 2006.

Diatchenko, L., Slade, G.D., Nackley, A.G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S.A., Shagin, D., Max, M.B., Makarov, S.S., Maixner, W., *Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition*, Human Molecular Genetics **(14)** 1, 135-143, 2005.

Dowling, J., *Autonomic measures and behavioural indices of pain sensitivity*, Pain, **(16)** 2, 193-200, 1983.

Drummond, D., *The effect of pain on changes in heart rate during the Valsalva manoeuvre*, Clin. Auton. Res., **(13)**, 316-320, 2003.

Duranti, R., Pantaleo, T., Bellini, F., Bongianni, F., Scano, G., *Respiratory responses induced by the activation of somatic nociceptive afferents in humans*, J Appl Physiol., (71) 6, 2440-8, 1991.

Dworkin, B.R., Elbert, T., Rau, H., Bibaumer, N., Pauli, P., Droste, C., Brunia, C.H.M., *Central effects of baroreceptor activation in humans: Attenuation of skeletal reflexes and pain perception*, Proc. Natl. Acad. Sci., (91), 6329-6333, 1994.

Eckberg, D.L., *Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow*, J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol., (54) 4, 961-966, 1983.

Eckberg D.L., *Physiological basis for human autonomic rhythms*, Annals of medicine (32), 341-349, 2000.

Eckberg, D.L., *The human respiratory gate*, J Physiol., (548) 2, 339-352, 2003.

Edwards, L., McIntyre, D., Carroll, D., Ring, C., France, C.R., Martin, U., *Effects of artificial and natural baroreceptor stimulation on nociceptive responding and pain*, Psychophysiology, (40) 762, 2003.

Fallen, E.L., *Hidden rhythms in the heart rate record: a primer on neurocardiology*, Clin Invest Med., (23) 6, 387-94, 2000.

Feine *et al.*, (1991), dans, Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.

Feldman, J.L., *Neurophysiology of breathing in mammals*, dans Benarroch, E.E., Pain-autonomic interactions: a selective review, Clinical Autonomic Research (11) 343-349, 2001.

Ferrari, A.U., Daffonchio, A., Albergati, F., Mancina, G., *Inverse relationship between heart rate and blood pressure variabilities in rats*, Hypertension (10), 533-537, 1987.

Ferrari Trecate, G., Médigue, C., Monti, A., Sorine, M., *Automatique et Sciences biomédicales*, Institut national de recherche en informatique et automatique, Projet Soso, France, 1997.

Fillingim, R.B., Maixner, W., *Gender Differences in the Responses to Noxious Stimuli*, Pain Forum, (4) 4, 209-221, 1995.

Fillingim, R.B., Maixner, W., Bunting, S., Silva, S., *Resting blood pressure and thermal pain responses among females: effects on pain unpleasantness but not pain intensity*, International Journal of Psychophysiology, (30), 313-318, 1998.

Fillingim, R.B., Browning, A.D., Powell, T., Wright, R.A., *Sex Differences in Perceptual and Cardiovascular Responses to Pain: The Influence of a Perceived Ability Manipulation*, The Journal of Pain, (3) 6, 439-445, 2002.

Fondras, J.C., *La douleur, entre objet et sujet : Une approche philosophique*, Douleur, (6) CAH1, n°1, 23-27, 2005.

Foreman, R.D., *Integration of viscerosomatic sensory output at the spinal level*, Progress in brain research, Mayer E.A., Saper, C.B., eds. Amsterdam: Elsevier, 209-221, 2000.

- France, C.R., Suchowiecki, S., *Assessing supraspinal modulation of pain perception in individuals at risk for hypertension*, *Psychophysiology*, **(38)**, 107–113, 2001.
- Ghione, S., *Hypertension-associated hypalgesia; Evidence in Experimental Animals and Humans, Pathophysiological Mechanisms, and Potential Clinical Consequences*, *Hypertension*, **(28)** 494-504, 1996.
- Ghione, S., Rosa, C., Panattoni, E., Nuti, M., Mezzasalma, L., Giuliano, G., *Comparison of sensory and pain threshold in tooth pulp stimulation in normotensive man and essential hypertension*, *J Hypertens Suppl.*, **(3)** 3, S113-5, 1985.
- Ghione, S., Rosa, C., Mezzasalma, L., Panattoni, E., *Arterial hypertension is associated with hypalgesia in humans*, *Hypertension*, **(12)**, 491-497, 1988.
- Gil, R., *Neuropsychologie*, Masson, coll. Abreges, 4^e édition, 2006.
- Gillloots, E., *Et la souffrance ? Gestalt* **(30)** 1, 2006.
- Gelnar *et al.*, (1994), dans *Textbook of Pain*, Melzack, R., et Wall, P.D., Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.
- Goldberger, J.J., Challapalli, S., Tung, R., Parker, M.A., Kadish, A.H., *Relationship of Heart Rate Variability to Parasympathetic Effect*, *Circulation*, **(103)** 1977, 2001.
- Goldberger, J.J., Ahmed, M.W., Parker, M. A., Kadish, A. H., *Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, **(266)**, H2152-H2157, 1994.
- Goldberger, J.J., *Sympathovagal balance: how should we measure it?*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, **(276)**, H1273-H1280, 1999.
- Gracely, R.H., *Studies of pain in human subjects*, dans *Textbook of Pain*, Melzack, R. et Wall, P.D., Churchill Livingstone, 4th edition, 1999.
- Gray T.F., Sheps, D.S., Ballenger M.N., Miller, P.F., Humphrey, C.B., Usedom, J.E., Koch, G.G., Maixner, W., *Hypertension is associated with diminished pain perception and elevated β endorphin levels*, *Circulation*, **(84)**, II-481, 1991.
- Gray, A.L., Johnson, T.A., Ardell, J.L., Massari, V.J., *Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate*, *J Appl Physiol.*, **(96)** 6, 2004.
- Grosch, S., Saint-Rémy, A., Krzesinski, J.M., *Variabilité de la pression artérielle: curiosité naturelle ou phénomène à maîtriser ?* *Rev Med Liege*, **(60)** 3, 147-153, 2005.
- Grossman, P., Wilhelm, F. H., Spoerle, M., *Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, **(287)**, H728–H734, 2004.

Guasti, L., Zanotta, D., Mainardi, L.T., Petrozzino, M.R., Grimoldi, P., Garganico, D., Diolisi, A., Gaudio, G., Klersy, C., Grandi, A.M., Simoni, C., Cerutti, S., *Hypertension-related hypoalgesia, autonomic function and spontaneous baroreflex sensitivity*, *Autonomic Neuroscience*, (99) 2, 30, 127-133, 2002.

Guirimand F., Le Bars, D., *Physiologie de la nociception*, *Ann Fr Anesth Reanim.*, (15), 1048-1079, 1996.

Guirimand, F., *Physiologie de la douleur : données récentes*, *Néphrologie*, (24) 7, 2003.

Guirimand, F., *Les douleurs induites : Chap.2 ; Physiopathologie des douleurs induites*, 11-25. Institut UPSA de la douleur. Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine, Paris, 2005.

Guyton, A.C., *Physiologie de l'homme*, Éditions HRW, en collaboration avec Saunders Compagnie. 1974.

Guyton, A.C., *Neurosciences; neuroanatomie et neurophysiologie*, Piccin Nuova Libreria, 1996.

Hall et Davies (1991), dans Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.

Hirsch, J.A., Bishop, B., *Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate*, *Am. J. Physiol.*, (241) Heart Circ. Physio., (10), H620-H629, 1981.

Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., *Cortical representation of the sensory dimension of pain*. *J Neurophysiol*, (86), 402-411, 2001.

IASP Task Force on Taxonomy: *Classification of Chronic Pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms*, 2nd ed. Edited by Merskey H, Bogduk N. Seattle: IASP Press, 1994.

Jänig, W., *The sympathetic nervous system in pain*, *European Journal of Anaesthesiology*, (12), Suppl.10, 53-60, 1995.

Janssen, S.A., Spinhoven, P., Brosschot, J.F., *Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity*, *J Psychosom Res.*, (51) 3, 479-85, 2001.

Janssen, S., A., *Negative affect and sensitization to pain*, *Scandinavian Journal of Psychology*, (43) 2, 131 -, 2002.

Jasson, S., Swynghedauw, B., *Étude de la variabilité du rythme cardiaque au moyen de méthodes d'analyse linéaires, bilinéaires et non-linéaires*, *Travaux Universitaires ; Université de Paris 07*, N° : 98 PA07 7228, 1998.

Jensen et Kroly (1992), dans Melzack, R., et Katz, j., *Pain measurement in persons in pain*, chap 17, *Textbook of Pain*, Ronald Melzack and Patrick D. Wall. Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.

Jones et al., (1998), dans Melzack, R., et Katz, j., *Pain measurement in persons in pain*, chap 17, *Textbook of Pain*, Ronald Melzack and Patrick D. Wall. Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.

- Karemaker, J.M., *Heart rate variability: why do spectral analysis?*, Heart, (77), 99-101, 1997.
- Kato, Y., Kowalski, C.J., Stohler, C.S., *Habituation of the early pain-specific respiratory response in sustained pain*, Pain, (91) 1-2, 57-63, 2001.
- Katz, J., Melzack, R., *Measurement of pain*, Surgical clinics of North America, (79) 2, 231-252, 1999.
- Kawada, T., Inagaki, M., Takaki, H., Sato, T., Shishido, T., Tatewaki, T., Yanagiya, Y., Sugimachi, M., Sunagawa, K., *Counteraction of aortic baroreflex to carotid sinus baroreflex in a neck suction model*, J Appl Physiol., (89), 1979-1984, 2000.
- Kenshalo *et al.*, (1989), dans Gracely, R.H., *Studies of pain in human subjects*, Textbook of Pain. Ronald Melzack and Patrick D. Wall. Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.
- King, A.B., Menon, R.S., Hachinski, V., et al., *Human forebrain activation by visceral stimuli*, J Compo Neurol., (413), 572-582, 1999.
- Kollai, M., Koizumi, K., *Cardiovascular reflexes and interrelationships between sympathetic and parasympathetic activity*, Journal of the Autonomic Nervous System, (4), 135 -148, 1981.
- Korner, P.I., *Central nervous control of autonomic cardiovascular function*, Handbook of Physiology : The Cardiovascular System, R.M. Berne, N.Sperelakis & S.R. Geiger, Eds.: 691-739. American Physiological Society, Baltimore, MD., 1979.
- Lanfranchi, P.A., Somers, V.K., *Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications*, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., (283), R815-R826, 2002
- Langhorst, P., Lambertz, M., Schulz, G., *Central control and interactions affecting sympathetic and parasympathetic activity*, Journal of the Autonomic Nervous System, (4), 149-163, 1981.
- La Rovere, M.T., Pinna, G.D., Maestri, R.M., Mortara, A., Capomolla, S., Febo, O., Ferrari, R., Franchini, M., Gnemmi, M., Opasich, C., Riccardi, P.G., Traversi, E., Cobelli, F., *Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients*, American Heart Association, Circulation, 2003.
- Lewis, M.J., *Heart rate variability analysis: a tool to assess cardiac autonomic function*, Computt Inform Nurs., (23) 6, 335-41, 2005.
- Loeser, J.D., Melzack, R., *Pain: an overview*, Lancet, (353), 1607-09, 1999.
- Loewy, A.D., Spyer, K.M., *Central autonomic pathways*, Central regulation of autonomic functions, New York, Oxford University Press, 88-103, 1990.
- Lund, J.P., Lavigne, G., Dubner, R., Sessle, B.G., *Orofacial Pain, From basic Science to Clinical Management*, Quintessence book, 2001.
- Malliali, A., Lombardi, F., Pagani, M., *Function of Afferents in Cardiovascular Sympathetic Nerves*, Journal of the Autonomic Nervous System, (3), 231-236, 1981.

- Malliali, A., Pagani, M., Bergamaschi, M., *Positive feedback sympathetic reflexes and hypertension*, American J. Cardiol., (44), 860- 865, 1979.
- Maixner, W., Touw, K.B., Brody, M.J., Gebhart, G.F., Long, J.P., *Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat*, Brain Res., (237), 137-145. 1982.
- Maixner, W., Randich, A., *Role of the right vagal nerve trunk in antinociception*, Brain Research, (298), 374-377, 1984.
- Maixner, W., *Autonomic and somatosensory interactions: physiological and pathophysiological implications*, Proc Finn Dent Soc., (85) 4-5, 395-407, 1989.
- Maixner, W., *Interactions between cardiovascular and pain modulatory systems: physiological and pathophysiological implications*, J Cardiovasc Electrophysiol, (2), S3-S12, 1991.
- Maixner, W., *Pain Modulatory Systems*, dans Lund, J.P., Lavigne, G., Dubner, R., Sessle, B.G., *Orofacial Pain. From basic Science to Clinical Management*, Quintessence book, 2001.
- Malik, M., Bigger, J., Camm, A., et al., *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*, Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Circulation, (93), 1043-65, 1996.
- Malpas, C., *Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls*, Am J Physiol Heart Circ Physiol., (282), H6-H20, 2002.
- Mancia, G., Parati, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Di Rienzo, M., Zanchetti, A., *Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans*, Hypertension, (8), 147-153, 1986.
- Mancia, G., Donald, D.E., *Demonstration that the atria, ventricles, and lungs each are responsible for a tonic inhibition of the vasomotor center in the dog*, Circ Res., (36), 310-318, 1975.
- Mark, A.L., Kerber, R.E., *Augmentation of the cardiopulmonary baroréflex control of forearm vascular resistance in the borderline hypertension*, Hypertension, (4), 39-46, 1982.
- Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.
- Marchand et Li, (1993), dans Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.
- Marchand, S., conférence sur la douleur; dans Beaulieu, P., *Pharmacologie de la douleur*, PHL6035, Université de Montréal, 2005.
- Marchand, S., dans Beaulieu, P., *Pharmacologie de la douleur*. Les presses de l'Université de Montréal, Somabec, 2005.
- Melzack, R., Casey, K.L., *Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model*, In: Kenshalo D, ed. *The skin senses*. Springfield, Thomas, 423-43, 1968.

Melzack et Casey, (1968), dans Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.

Melzack, R. et Katz, J., *Pain measurement in persons in pain*, dans Textbook of Pain. Ronald Melzack and Patrick D. Wall. Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.

Mendelowitz, D., *Advances in Parasympathetic Control of Heart Rate and Cardiac Function*. News Physiol Sci., (14), 155-161, 1999.

Mertens, P., *Anatomie de la nociception*, chapitre de cours, Lyon Méditerranée Médical, Galliena promotion, 2002.

Minici, A., Vagal Cardiopulmonary Reflexes After Total Cardiac Deafferentation. *Circulation* ; 98:2615-2620, 1998.

Möltner, A., Hölzl, R., Strian, F., *Heart rate changes as an autonomic component of pain response*, Pain, (43), 81-89, 1990.

Monconduit, L., Desbois, C., Villanueva, L., *Le rôle intégrateur des systèmes spino-réticulo-thalamiques dans la nociception*, Douleur et analgésie, (12) 2, 135-140, 1999.

Montagne-Clavel et Oliveras (1996), dans Gracely, R.H., *Studies of pain in human subjects*, Textbook of Pain, Ronald Melzack and Patrick D. Wall, Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.

Montano, N., Porta, A., Malliani, A., *Evidence for Central Organization of Cardiovascular Rhythms*, Annals New York Academy of Sciences, 2001.

Monti, A., *Modélisation du système cardiovasculaire*, Stage d'option scientifique; Institut national de recherche en informatique et automatique. École polytechnique, Paris, France, 1997.

Moulton, E.A., Keaser, M.L., Gullapalli, R.P., Greenspan, J.D., *Regional intensive and temporal patterns of functional MRI activation distinguishing noxious and innocuous contact heat*, J Neurophysiol, (93), 2183-2193, 2005.

Ness, T.J., Fillingim, R.B., Randich, A., Backensto, E.M., Faught, E., *Low intensity vagal nerve stimulation lowers human thermal pain thresholds*, Pain, (86), 81-85, 2000.

Ogoh, S., Fisher, J.P., Dawson, E.A., White, M.J., Secher, N.H., Raven, P.B., *Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans*, J Physiol., (15), 566, 599-611, 2005.

Oppenheimer, S.M., Gelb, A., Girvin, J.P., et al., *Cardiovascular effects of human insular cortex stimulations*, Neurology, (42), 1727-1732, 1992.

Paton, J.F., Boscan, P., Pickering, A.e., Nalivaiko, E., *The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited*, Brain Res Brain Rev., (49) 3, 555-65, 2005.

Perrot, S., Villanueva, L., *Les voies de la douleur sont-elles impénétrables ?*, La Lettre du rhumatologue (Lett. rhumatol.), (272), 42-44, 2001.

Perrot, X., *Système nerveux végétatif ou autonome*, PCEM 1 : Physiologie du système nerveux végétatif : Faculté Lyon-Sud. lyon-sud.univ-lyon1.fr., 2004

Pertovaara *et al.*, (1996), dans Gracely, R.H., *Studies of pain in human subjects*, Textbook of Pain, Ronald Melzack and Patrick D. Wall. Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.

Pickering, T., *Pain and Blood Pressure*, The Journal of Clinical Hypertension. (5) 5, 2003.

Pionchon, P., dans ; Annequin, D., et autres, *La douleur en question*, Société d'étude et de traitement de la douleur, Mémento à l'intention des professionnels de la santé. Ministère de la Santé et de la Protection sociale, France. Pp 3-96. Première édition, 2004.

Price, D.D., *Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain*, Science, (288) 5472, 1769-72, 2000.

Price et Browe, (1975), dans Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.

Polosa *et al.*, (1979), dans Kollai, M., Koizumi, K., *Cardiovascular reflexes and interrelationships between sympathetic and parasympathetic activity*, Journal of the Autonomic Nervous System, (4), 135 -148, 1981.

Randich, A., Maixner, W., *Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems*, Neurosci. Biobehav. Rev., (8), 343-367, 1984.

Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B., Bushnell, M.C., *Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex*, Science, (277), 1997.

Rainville, P., (2001), *Measurment of Pain*, dans Lund, J.P., Lavigne, G., Dubner, R., Sessle, B.G., *Orofacial Pain, From basic Science to Clinical Management*, Quintessence book, 2001.

Rainville, P., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., *Représentation cérébrale de l'expérience subjective de la douleur chez l'homme*, Les Sélections de médecine/sciences, (23), 2002.

Rainville, P., *Brain mechanisms of pain affect and pain modulation*, Current Opinion in Neurobiology. (12), 195-204, 2002.

Rainville, P., *L'expérience douloureuse et sa modulation cognitive : apport de l'imagerie cérébrale fonctionnelle*, La Lettre de l'Institut UPSA de la douleur, (22), 2005.

Rainville, P., Bechara, A., Naqvi, N., Damasio, A.R., *Basic Emotions Are Associated with Distinct Patterns of Cardiorespiratory Activity*, Int J Psychophysio., (61) 1, 5-18, 2006.

Rau, H., Elbert, T., *Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension*, Biological Psychology, (57) 1-3, 179-201, 2001.

Reyes del Paso, G.A., *A Biofeedback System of Baroreceptor Cardiac Reflex Sensitivity*. Applied Psychophysiology and Biofeedback, (24) 1, 1999.

Ricksten, S.E., Noresson, E., Thorén, P., *Inhibition of renal sympathetic nerve traffic from cardiac receptors in normotensive and spontaneously hypertensive rats*, Acta Physio Scan, (106), 17-22, 1979.

Rollman et Harris, (1987), dans Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.

Ruggiero, D.A., Mraovitch, S., Granata, A.R. et al., *A role of insular cortex in cardiovascular function*, J Comp Neurol., (257), 189-207, 1987.

Sandercock, G.R., Bromley, P.D., Brodie, D.A., *The reliability of short-term measurements of heart rate variability*, Int J Cardiol., (103) 3, 238-47, 2005.

Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., Willer, J.C., *The lower limb flexion reflex in humans*, Prog Neurobiol., (77) 6, 353-95, 2005.

Saper, C., *The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation*, Annu. Rev. Neurosci., 2002.

Schreckenberger, M., Siessmeier, T., Viertmann, A., Landvogt, C., Buchholz, H.G., Rolke, R., Treede, R.D., Bartenstein, P., Birklein, F., *The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex*, Neurology, (64) 7, 1175-118, 2005.

Seps, B., Beckers, F., Ramaekers, D., Aubert, A., *Acute heart rate response to weightlessness conditions during parabolic flight*, Laboratory of Experimental Cardiology. University Hospital Gasthuisberg K.U. Leuven, 2003.

Sheffield, D., Biles, P.L., Orom, H., Maixner, W., Sheps, D.S., *Race and Sex Differences in Cutaneous Pain Perception*, Psychosomatic Medicine, (62), 517-523, 2000.

Sheps, D.S., Bragdon, E.E., Gray, T.F., Ballenger, M., Usedom, J.E., Maixner, W., *Relation Between Systemic Hyper tension and Pain Perception*, The American Journal of Cardiology, (70), 1992.

Souza Neto, E.P., Neidecker, J., Lehot, J.J., *Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque*, Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, (22) 5, 425-452, 2003.

Stark, R., Schienle, A., Walter, B., Vaitl, D., *Effects of paced respiration on heart period and heart period variability*, Psychophysiology, (37), 302-309, 2000.

Swynghedauw, B., Mansier, P., *Physiologie, une science qui se réveille*, Médecine/sciences, (15) 6-7, 1999.

Talman, W.T., Kelkar, P., *Neural control of the heart*, Neurocardiology, (11) 2, 1993.

Teno, J., Bird, C., Mor, V., *Pain: overview. The Prevalence and Treatment of Pain in US Nursing Homes*, Center for Gerontology and Healthcare Research, Brown University, Weissman DE, Nursing Home Quality Measures: Pain. 2003

Terkelsen, A.J., Andersen, O.K., Mølgaard, H., Hansen, J., T. Jensen, T.S., *Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex*. Acta Physiologica Scandinavica, (180) 4, p 405, 2004.

Terkelsen, A.J., Mølgaard, H., Hansen, J., Andersen, O.K., Jensen, T.S., *Acute pain increases heart rate: differential mechanisms during rest and mental stress*, Auton Neurosci., (121) 1-2, 101-9, 2005.

Textbook of Pain, Ronald Melzack and Patrick D. Wall, Churchill Livingstone; 4th edition, November, 1999.

Tousignant-Laflamme, Y., Rainville, P., Marchand, S., *Establishing a Link Between Heart Rate and Pain in Healthy Subjects : A Gender Effect*, The Journal of Pain, (6) 6, 341-347, 2005.

Tousignant-Laflamme, Y., Marchand, S., *Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients*, European Journal of Pain, 2005.

Vanhalewyn, M., Cerexhe, F., *La douleur chronique*, SSMG : Société scientifique de médecine générale, Bruxelles, 2004.

Vander, A.J., Sherman, J.H., Luciano, D.S., *Physiologie humaine*, 4e éd., Maloine / Chenelière McGraw-Hill, 2004.

van Ravenswaaij-Art, C.M.A., Kollee, L.A.A., Hopman, J.C.W., Stoelinga, G.B.A., van Geijn, H.P., *Heart Rate Variability; review*, Annals of internal medicine, (118) 6, 436-447, 1993.

Viola, A., *La Variabilité cardiaque au cours des cycles de sommeil chez l'homme : un test d'évaluation de l'activité du système nerveux autonome*, Thèse de physiologie, Université Louis Pasteur – Strasbourg, 2004.

Villanueva, L., *Les voies de la douleur : une multiplicité à l'égale de l'expérience douloureuse*, La Lettre de L'Institut UPSA de la douleur, (14), 2001

Wall, P.D., (1979), *On the relation of injury to pain*, dans Gracely, R.H., Textbook of Pain. Ronald Melzack and Patrick D. Wall. Churchill Livingstone; 4th edition, 1999.

Widmaier, E.P., Raff, H., Strang, K.T., *Vander's Human Physiology*, 10^e ed. McGraw-Hill Science. 2005.

Wientjes, C.J.E., *Respiration in psychophysiology : methods and applications*, Biological Psychologie (34), 179-203, 1992.

Willer, J.C., Albe-Fessard, D., *Electrophysiological evidence for release of endogenous opiates in stress-induced analgesia in man*, Brain Res., (198), 419-426, 1980.

Wrobel, J. et al., *Les douleurs induites*, Guirimand, F., *Physiopathologie des douleurs induites*, pp 11-25, Institut UPSA de la douleur. Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine, Paris, 2005.

Yasuma, F., Hayano, J., *Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?* Chest., (125) 2, 683-90, 2004.

Yasumasu, T., Reyes del Paso, G.A., Takahara, K., Nakashima, Y., *Reduced baroreflex cardiac sensitivity predicts increased cognitive performance*, Psychophysiology, **(43)**, 41–45, 2006.

Willer, J.C., *The influence of anticipation of pain on heart and respiratory rates and on the pain reflex in man*, Physiol Behav., **(5)**, 411-5, 1975.

Wolff, 1986, dans, Marchand, S., *Le phénomène de la douleur*, Chenière/McGraw-Hill, 1998.

Vogt, B.A., Sikes, R.W., *The medial pain system, cingulate cortex, and parallel processing of nociceptive information*, Progress in brain research. Mayer E.A., Saper, C.B., eds, Amsterdam: Elsevier, pp 223-235, 2000.

Zamir, N., Shuber, E., *Altered pain perception in hypertensive humans*, Brain Res., **(201)**, 471-474, 1980.

Zamir, N., Simatov, R., Segal, M., *Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats*, Brain Res., **(184)** 2, 299-310, 1980.

Zamir, N., Maixner, W., *The relationship between Cardiovascular and Pain Regulatory Systems*, Ann NY Acad Science, **(467)**, 371-384, 1986.

Zang, W.J., Chen, L.N., Yu, X.J., *Progress in the study of vagal control of cardiac ventricles*, Sheng Li Xue Bao., **(57)** 6, 659-672, 2005.

Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., et d'autres, *Regional μ opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain*, Science, **(293)** 5528, 311–5, 2001.

Annexe A :
Instructions aux sujets

Instructions

In the experiment I will ask you to tell me when you feel pain, and to indicate how intense and how unpleasant the pain sensation is. First it is important to make sure that you understand what we mean by pain. You can experience many different types of sensations, some being painful and others not. You can have cool or warm sensations without feeling pain at all.

By painful, I mean a sensation that has the quality of pain: Heat pain sensations are generally described as

“burning, stinging, pricking”

while cold pain sensations are often described as

“sharp, aching, stinging, and pricking”.

Note that pain does not mean that you cannot tolerate the stimulation. In fact, there are many occasions in which we feel and voluntarily tolerate pain for a short time. E.g.:

Heat: When you put your cold feet in a hot water bath, or when you avoid spilling your very hot cup of coffee by holding it a few more seconds before putting it on a table

Cold: When you hold an ice cube so cold that it sticks on your skin

In this experiment, I will ask you to evaluate the intensity of each pain sensation by giving me a number using the following scale with

0 – No PAIN and

97 – Extremely intense pain

On the PAIN INTENSITY scale, the words “No Pain, slightly, moderately, strongly, and extremely intense” and the corresponding numbers are shown only as references. You should try to give me a rating of pain intensity as precise as you can. For example, a rating of 68 means that the pain sensation was definitely more than moderately intense

without being quite strongly intense. A rating of 34 to a following stimulation means that the sensation was more than slightly intense without being moderately intense. Try to be as consistent as possible so that each value always corresponds to the same level of pain sensation intensity. Note that in some trials you may have a warm or cool sensation that is not painful at all. If this is the case you should give a pain-intensity rating of 0. You can also give ratings higher than 97 if the pain sensation is more than extremely intense.

I will also ask you to rate PAIN UNPLEASANTNESS on a separate scale. Although the scale is very similar to the PAIN INTENSITY scale, it represents a different aspect of the experience. Your ratings of PAIN UNPLEASANTNESS should reflect **how much the pain bothers you, how uncomfortable the pain makes you feel**. Again, use the words and number on the scale as reference points but give ratings that are as precise as possible to reflect your experience. If the pain is not unpleasant at all, or if you feel no pain, you should indicate it with a rating of 0. You can give ratings higher than 95 if you feel that the pain experience is more than extremely unpleasant.

Pain unpleasantness and pain intensity may vary more or less together, with more intense pain sensation leading to higher pain unpleasantness. However, on some trials, you may experience a weak pain sensation that you might find very unpleasant, or you may experience a strong pain sensation that is only barely unpleasant or not unpleasant at all. The important point is that your ratings should reflect the intensity of the pain sensation and your feeling of pain unpleasantness as closely as possible.

Warm imagery

Imagine the warmest comfortable sensation; raise your hand when you start having a comfortable feeling of warmth in your mind and try to focus your mind on warmest sensation you can imagine as much as possible until I ask you to stop. If your mind wanders, just take it back to that warm sensation.

Pain imagery

I am sure that you can imagine pain that is much stronger and distressing than what you just experienced. You know that the temperature applied was not damaging to your skin and you could control the stimulation by pressing the mouse button to stop the stimulation. Now try to imagine the strongest pain intensity and pain unpleasantness possible; try to imagine something that would be even higher than extremely painful if you can. Each time I apply the thermode, try to focus on the strongest heat (cold) pain experience you can imagine. Think of what you would feel if the temperature was rising even more without you being able to stop it; as if you were really submitted to an extremely strong and extremely unpleasant painful experience that you could not control. Try not only to think about the pain but also try to experience how this would make you feel and feel free to express any emotional reaction you might have in response to what you are experiencing. Raise your hand as soon as you start having a feeling of pain in your mind, and try to increase that unpleasant pain experience as much as possible until I ask you to stop.

Ratings of the **Clarity or Vividness** of the imagined pain experience:

I Could not imagine pain

0 I could think about pain but the experience felt nothing like real pain

10 The pain I imagined felt as real as a real painful stimulation

Annexe B :

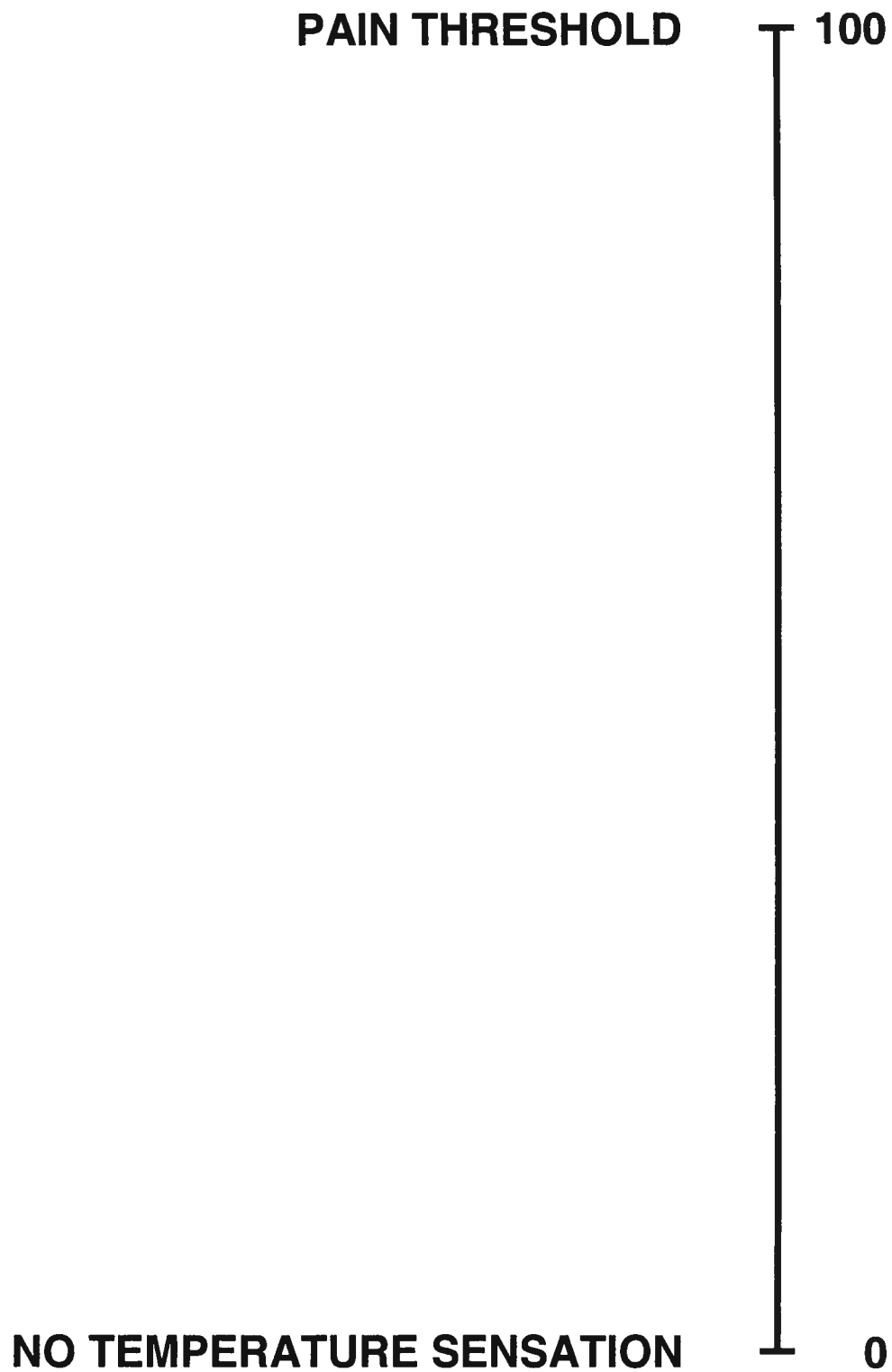
Échelles d'évaluation

1. de chaleur

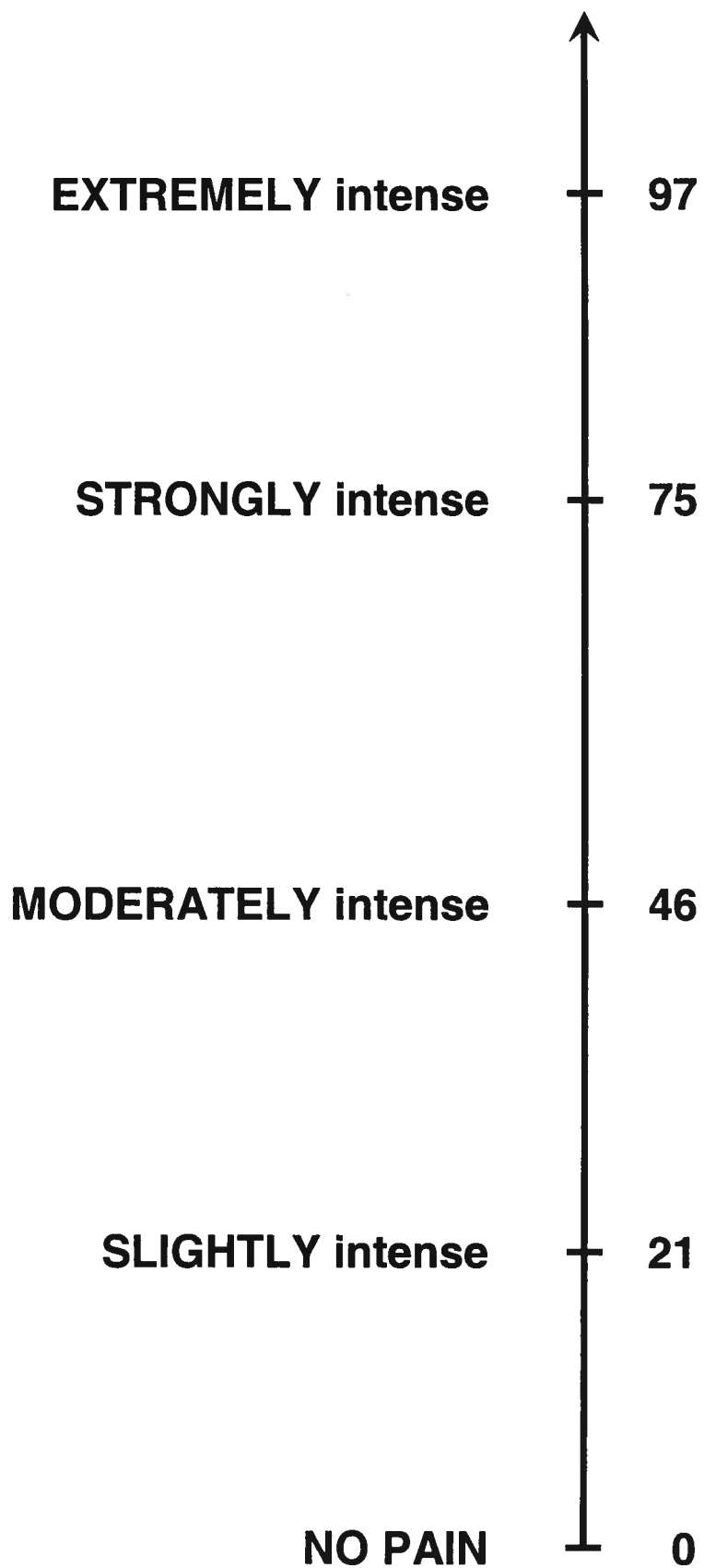
2. d'intensité

3. de désagrément

Warmth / Coolness



PAIN INTENSITY



PAIN UNPLEASANTNESS

("this pain bothers me, it makes me feel uncomfortable")

